

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ALAIN REINBERG

PREMIÈRE THÈSE :

INFLUENCE DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU
SUR LE FONCTIONNEMENT DES CŒURS ISOLÉS

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

SOUTENUES LE 30 JANVIER 1952 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. ROBERT-LÉVY, Président, H. LAUGIER, Mlle LE BRETON, Examinateurs

1952

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ALAIN REINBERG

PREMIÈRE THÈSE :

INFLUENCE DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU
SUR LE FONCTIONNEMENT DES CŒURS ISOLÉS

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

SOUTENUES LE 30 JANVIER 1952 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. ROBERT-LÉVY, Président, H. LAUGIER, Mlle LE BRETON, Examinateurs

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen M. A. CHATELET

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	Jacques BOURCART .	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
A. DENJOY	T	Théorie des Fonctions.	AUBEL	T	Chimie biologique.
L. LUTAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	M ^{me} JOLIOT-CURIE .	T	Physique générale et Radioactivité.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique.	PLANTEFOL	T	Botanique.
Robert LÉVY	T	Physiologie comparée.	CABANNES	T	Recherches physiques.
M ^{me} RAMART-LUCAS .	T	Chimie organique.	GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés.
FOCH	T	Mécanique physique et expérimentale.	PRÉVOST	T	Chimie organique.
PAUTHENIER	T	Electrotechnique générale.	BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	CHAUDRON	T	Chimie appliquée.
JOB	T	Chimie générale.	WYART	T	Minéralogie.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	TEISSIER	T	Zoologie.
COMBES	T	Physiologie végétale.	MANGENOT	T	Biologie végétale.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	P. AUGER	T	Physique quantique et relativité.
PERÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	MONNIER		Physiologie générale.
LAUGIER	T	Physiologie générale.	PIVETEAU	T	Géologie.
TOUSSAINT	T	Technique Aéronautique.	ROCARD	T	Physique.
M. CURIE	T	Physique (P. C. B.).	H. CARTAN	T	Mathématiques (E. N. Supérieure).
G. RIBAUD	T	Hautes températures.	SCHAEFFER	T	Physiologie des fonctions.
CHAZY	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	LAFFITE	T	Chimie générale.
CROZE	T	Physique théorique et physique céleste.	FAYARD	T	Mécanique générale.
DUPONT	T	Théories chimiques.	COULOMB	T	Physique du Globe.
VALIRON	T	Calcul différentiel et Calcul intégral.	M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (P. C. B.).
BARRABÉ	T	Géologie structurale et géologie appliquée.	CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.
VAVON	T	Analyse et mesures chimiques.	P. DRACH	T	Zoologie.
G. DARMOIS	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	KASTLER	T	Physique.
			CHATELET	T	Arithmétique et théorie des nombres.
			EPHRUSSI	T	Génétique.
			WURMSER	T	Biologie physico-chimique.
			BAUER	T	Chimie - Physique.



RIVIERE	Géologie (P.C.B.).	THIRY	T Mécanique appliquée.
GAUTHERET	T Biologie végétale (P. C.B.).	DUBREIL	Mathématiques générales.
LUCAS	T Physique.	QUELET	Chimie (P.C.B.).
A. THOMAS	T Evolution des êtres organisés.	CAGNIARD	Géophysique appliquée.
ARNULF	Optique appliquée.	CHAMPETIER	Chimie appliquée.
MAX MORAND	Physique.	CUVILLIER	Géologie structurale et Géologie appliquée.
SOLEILLET	Physique.	JUNG	T Pétrographie.
FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides.	TRILLAT	Chimie (P.C.B.).
DANJON	T Astronomie.	WIEMANN	Physique (P.C.B.).
FROMAGEOT	T Chimie biologique.	LICHNEROWICZ	Mathématiques générales.
LAPORTE	T Physique générale et Radio-activité.	JACQUINOT	T Physique (P.C.B.).
JANET	T Mathématiques générales.	VASSY	Physique de l'atmosphère.
PETIT	T Biologie maritime.	DESTOUCHES	Théories physiques.
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.	M. PRUVOST	T Géologie.
GALLIEN	Biologie animale (P. C.B.).	AMIEL	Chimie (P.C.B.).
EICHHORN	Biologie végétale (P. C.B.).	HOCART	Minéralogie.
DE CUGNAC	Biologie végétale (P. C.B.).	MACHEBŒUF	Microbiologie.
M ^{lle} CAUCHOIS	T Chimie-Physique.	J.-P. MATHIEU	Physique (P.C.B.).
THELLIER	Physique du Globe.	COUTEAUX	Biologie animale (P. C.B.).
AUDUBERT	Electrochimie.	MAY	Biologie animale (P. C.B.).
L'HÉRITIER	Génétique.	CHOQUET	Calcul différentiel.
GRIVET	T Radio-Electricité.	FELDMANN	Physique (P.C.B.).
PONCIN	Mécanique des fluides.	GUINIER	Biologie (P.C.B.).
		JOST	Biologie (P.C.B.).

Secrétaire CH. MONIER

A la mémoire de mon père

A ma mère

A ma femme et à mes enfants

A ma famille et à mes amis

A la mémoire du Professeur Henry Cardot

A mon maître Robert Lévy

En hommage de profonde gratitude et de respectueuse
affection.

A mon maître Eudoxie Bachrach

à qui je dois l'idée de ce travail.
En témoignage de très sincère reconnaissance.

PRÉFACE

Ces recherches ont été entreprises au Laboratoire de Physiologie de la Faculté des Sciences de Lyon, en 1942. Je les ai poursuivies tant bien mal quelque temps, dans des circonstances difficiles, puis interrompues en raison des conditions créées par la guerre. J'ai pu les reprendre avec activité et continuité, à partir de 1946, aux Laboratoires de Zoologie et de Physiologie Comparée de l'Ecole Normale Supérieure, sous la direction de Monsieur le Professeur Robert Lévy.

A diverses reprises j'ai fait appel à de précieux et bienveillants concours :

Messieurs les Professeurs G. Tessier et P. Drach qui m'ont cordialement accueilli au Laboratoire de Roscoff ;

Mademoiselle Quintin, Maître de Recherches, qui m'a aidé à approfondir certains problèmes de physico-chimie ;

Mademoiselle C. Veil, Chef de Travaux, Monsieur le Docteur B.-N. Halpern, Maître de Recherches qui, par leurs conseils éclairés, leurs démonstrations, m'ont initié à certaines techniques ;

Monsieur M. Lamotte, Assistant à la Sorbonne, à qui je dois d'avoir pu réaliser le contrôle statistique des résultats de ce travail.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de ma gratitude.

Je suis heureux de pouvoir dire tout ce que je dois aux différentes écoles qui m'ont formé. Que mes maîtres des Facultés des Sciences de Lyon et de Paris, que mes maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris veuillent bien croire à mon respect et à ma profonde reconnaissance.

Je remercie MM. les Membres de la Commission de Physiologie du Centre National de la Recherche Scientifique de la confiance et l'aide qu'ils ont bien voulu m'accorder.

Je remercie aussi très vivement Monsieur Robert Lévy qui a bien voulu présider mon jury de thèse ainsi que Monsieur H. Laugier, Professeur à la Sorbonne, et Mademoiselle E. Le Breton, Chargée de Cours, qui ont accepté d'en faire partie.

Je n'oublierai jamais que c'est à l'Ecole Normale Supérieure, auprès de Mademoiselle E. Bachrach et de Monsieur Robert Lévy que j'ai trouvé l'atmosphère d'encouragement et d'affection qui m'a été si précieuse au cours de l'exécution de ce travail.

INTRODUCTION

Comme toute activité biologique, le fonctionnement automatique d'organes contractiles est influencé par de multiples facteurs : éléments qualitatifs et quantitatifs de la constitution du milieu, température, pression osmotique, oxygénation, pH, éclaircissement, etc... Toutes choses étant égales d'ailleurs, la variation d'un des facteurs modifie le fonctionnement. De nombreuses études ont permis de préciser, en milieu artificiel, diverses caractéristiques et notamment les conditions optima du fonctionnement considéré.

Si, à partir de ces conditions optima on fait varier simultanément deux facteurs, il y a de grandes probabilités pour que leurs effets soient plus ou moins additifs, au sens algébrique du terme. Un effet dynamogénique peut être renforcé, de même une inhibition, ou bien, des effets opposés peuvent se compenser.

Un autre champ d'étude s'ouvre ainsi, où l'on peut examiner l'équilibre ou le déséquilibre de deux facteurs déterminés quant à leur influence sur le fonctionnement. Cela peut contribuer à éclairer le rôle de chaque facteur, à approfondir la connaissance du mécanisme du fonctionnement en question, à dégager des propriétés générales de la matière vivante, et même à expliquer certains comportements naturels, normaux ou pathologiques.

Dans l'étude de l'influence des cations sur le fonctionnement automatique des organes contractiles on a souvent fait intervenir les variations simultanées de deux facteurs ; qu'il suffise de rappeler tous les travaux consacrés aux équilibres cationiques Na/K, K/Ca, alcalins/alcalino-terreux. Par ailleurs, l'intervention de la température a été très étudiée à propos de très nombreux processus physiologiques, notamment à propos de la contraction d'organes automatiques.

On sait depuis longtemps que la température modifie les effets des cations sur l'activité des organes contractiles : Ringer avait déjà parlé, en 1884, du renforcement de l'action des sels de calcium par le froid sur le cœur isolé de Grenouille (88). Mais, c'est E. Bachrach qui a étendu considérablement le champ de ces investigations à différents processus physiologiques.

Etudiant les variations de la température, jumelées avec les modifications de la composition du milieu par variation d'un cation ou d'un groupe de cations, elle a dégagé la notion d'un « équilibre thermo-cationique » dont les modalités s'appliquent à de nombreux fonctionnements vitaux.

L'objet de ce travail est l'étude poussée de l'équilibre thermocationique appliqué au fonctionnement automatique du myocarde. Mais, avant d'exposer les résultats de mes recherches, je crois devoir faire brièvement le point de nos connaissances en ce qui concerne l'équilibre thermo-cationique.

LES DIVERS ASPECTS DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE EN BIOLOGIE

1° — INFLUENCES DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU SUR LA MULTIPLICATION D'ORGANISMES UNICELLULAIRES.

Les premiers résultats expérimentaux révélant l'importance de l'équilibre ions-température sur ce processus furent obtenus par E. Bachrach et H. Cardot (3) sur la *Bactérie lactique*. Ces auteurs soumettent une culture sélectionnée à l'action d'un milieu fortement hyperpotassique par rapport au témoin. Ils constatent, au bout d'un mois, que la température optimum pour la multiplication des bactéries s'est déplacée vers les températures plus élevées en milieu potassique.

Ce déplacement intéresse également les températures correspondant aux maxima d'activité biochimique et du pouvoir fermentaire, qui s'élèvent par rapport aux témoins, lorsque la concentration en ions K^+ augmente dans le milieu.

Ces faits ont été retrouvés par E. Bachrach et J. Roche sur plusieurs races de Bactéries lactiques et sur la levure *Saccharomyces cerevisiae* (4-5).

2° — INFLUENCES DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE SUR LA RÉSISTANCE AU FROID DES INFUSOIRES.

L.-K. Losina-Losinsky a exposé des *Paramecium caudatum* à des refroidissements plus ou moins intenses, en présence de divers sels. Ces recherches avaient pour objet d'apprécier la résistance au froid des infusoires en fonction du milieu salin (69). Elles ont montré :

— 1° Dans des conditions identiques d'exposition au froid, la durée de survie des Paramécies est d'autant plus courte qu'il y a moins de calcium dans le milieu.

— 2° Inversement on accroît la résistance au froid de l'infusoire en augmentant le taux de calcium dans le milieu, et à degré moindre, en augmentant les taux de lithium et de magnésium. Par contre, la présence d'ions Na et K en excès diminue la résistance au froid par rapport aux témoins.

— 3° Les solutions calciques permettent de maintenir en survie des Paramécies à des températures plus basses que celles des témoins pour les mêmes pourcentages de survies.

3° — INFLUENCES DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE SUR L'ACTIVITÉ D'ORGANES ISOLÉS.

C'est essentiellement l'activité rythmique spontanée qui a fait l'objet de travaux en ce sens : automatisme cardiaque de Vertébrés et d'Invertébrés, potentiel de membrane de fibres nerveuses, etc...

A) *Activité du cœur isolé de l'Escargot.*

E. Bachrach et coll. ont mis en évidence le déplacement de températures caractéristiques de l'activité en fonction des variations cationiques du milieu. Ainsi, lorsque le rapport Na/K diminue les températures caractéristiques de l'activité s'élèvent, et réciproquement (8).

B) *Activité du cœur isolé de la Grenouille.*

J.-J. et J.-P. Bouckaert et A.-K. Noyons (24) ont obtenu les résultats suivants : pour de fortes concentrations de calcium, (entre 1 et 2 g. p. mille)

« le seul fait important que l'on remarque c'est que le cœur ne semble pas supporter aussi bien les hautes températures qu'avec le *Ringer* normal ». En ce qui concerne l'action du potassium, ces chercheurs constatent que : « la température à laquelle le cœur cesse ses contractions s'élève graduellement quand nous augmentons les doses de KCl ... ».

C) *L'inhibition potassique du cœur de Tortue d'eau douce.*

E.-G. Martin a étudié l'inhibition du cœur de Tortue d'eau douce par le chlorure de potassium, et les effets des variations de la température sur cette inhibition. Ce phénomène est comparé à l'inhibition vagale (76).

Il constate que les solutions potassiques (de 0,10 à 0,26 p. cent de KCl) ont une action inhibitrice sur le cœur isolé. En effet, dans certaines conditions le cœur peut « échapper » à l'inhibition si KCl n'excède pas 0,25 p. cent. (La solution type que Martin utilise renferme, entre autres, 0,025 p. cent de $CaCl_2$ et 0,03 p. cent de KCl).

L'inhibition potassique ainsi obtenue pour des températures de 18 à 22° n'est levée, toutes choses étant égales d'ailleurs, que pour les températures atteignant 26 à 33°. L'action inhibitrice de KCl est donc compensée par une élévation thermique.

D) *Action du potassium et du refroidissement sur le sciatique de Grenouille.*

H.-N. Ets et T.-E. Boyd (49) constatent que la réponse du sciatique de Grenouille aux stimulations varie avec la température, et notamment que le refroidissement peut être inhibiteur.

En augmentant la concentration du milieu en ions K^+ ces auteurs montrent :

1° que le potassium élève, par rapport aux témoins la température à laquelle le blocage du froid apparaît ;

2° que cet effet est d'autant plus net que le taux de potassium est plus élevé dans le milieu.

E) *Action du potassium sur la sensibilité thermique des fibres nerveuses des Mammifères.*

A. Lundberg a montré que les fibres nerveuses des nerfs de Mammifères présentent des variations de leur potentiel de membrane lorsque la température ambiante varie. Le potentiel de membrane passe par un maximum qui se situe à 37° pour les fibres A (gros diamètre) et à 25° pour les fibres C (petit diamètre), en milieu équilibré de Krebs (70).

Si conjointement le potassium varie dans le milieu, le potentiel de membrane se modifie de la façon suivante : dans le cas des fibres A, la suppression de potassium amène un abaissement du maximum de potentiel de membrane de 37 à 25°. Inversement, un accroissement de la concentration en K^+ déplace le maximum de potentiel des fibres C vers les hautes températures, de 25 à 37° (Laget et Lundberg 71-72).

4° — INFLUENCE DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE SUR LA SURVIE DE QUELQUES ESPÈCES ANIMALES.

Des animaux sont soumis à des conditions d'équilibre thermo-cationiques variées telles que la proportion des morts après un certain délai, ainsi que les modalités observées témoignent de la résistance globale aux conditions réalisées. Certes, la survie est un phénomène complexe, cependant, les renseignements fournis par son étude contribuent à souligner l'importance de l'équilibre thermo-cationique.

A) *Résistance de la Grenouille aux températures hautes en fonction de la composition de leur milieu intérieur.*

Pour étudier la résistance des Grenouilles aux températures hautes, E. Bachrach a pris comme test la durée de survie (6). Plusieurs lots de Grenouilles sont placées à diverses températures élevées après avoir subi une injection, dans les sacs lymphatiques, d'une quantité de solution équivalent à 3 p. cent du poids de chaque animal. Cette solution est du Ringel pour les animaux témoins, et pour les autres une solution isotonique de NaCl, de KCl, de CaCl₂ ou de MgCl₂. Dans ces conditions, la durée de survie de la Grenouille à haute température est augmentée lorsque le milieu intérieur de l'animal est déséquilibré par un excès de potassium. La survie des animaux dont le milieu intérieur a été enrichi en Ca ou en Mg est, par contre, plus brève que celle des témoins aux températures hautes. L'injection d'ions Na ne modifie pas la durée de survie.

B) *Résistance à la chaleur de quelques animaux d'eau douce en fonction de la salinité du milieu extérieur.*

Merker évalue la résistance aux températures hautes de quelques espèces d'eau douce après modification de la composition saline du milieu. Il prend pour test le taux de mortalité, sans toutefois préciser la durée de survie. Dans ces conditions, Merker (78) constate que la résistance à la chaleur dépend : de l'espèce envisagée ; des saisons, de la durée de captivité ; de la concentration saline totale.

En ce qui concerne l'action des ions, Merker note que la résistance aux températures hautes est meilleure dans les eaux de source que dans les solutions d'un seul sel. Par ordre de toxicité décroissante, on rencontre : Fe, K, Na, Mn, Mg et Ca. Mais lorsqu'il utilise des solutions mixtes de NaCl, KCl et CaCl₂, Merker constate, aux températures hautes, des résistances égales ou supérieures à celles observées pour l'eau naturelle, et cela, de façon d'autant plus nette que le taux de KCl est plus élevé. Les solutions contenant du CaCO₃ au lieu de CaCl₂ donnent des résistances plus accentuées encore, mais les expériences de Merker ne permettent pas de savoir s'il s'agit de l'action de l'anion CO₃ — ou d'une variation de pH.

Ces expériences mettent en relief l'importance de l'équilibre ions-température à côté de l'équilibre des ions entre eux.

EN RÉSUMÉ :

Cet ensemble de recherches, touchant à des phénomènes très divers, conduit à penser que :

Un processus biologique s'adapte d'autant mieux aux températures hautes qu'il se déroule en milieu plus riche en cation K⁺, qu'inversement, il s'adapte d'autant mieux aux températures basses lorsque le milieu est plus riche en cations Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺.

La réciproque étant vraie, la notion d'équilibre thermo-cationique peut être légitimement considérée avec intérêt.

PROBLEMES ENVISAGES DANS CETTE ETUDE

J'ai voulu tout d'abord apporter une contribution à la généralisation de la notion d'équilibre thermo-cationique. Pour ce faire, j'ai étudié d'une part l'automatisme spontané d'organes homologues dans la série animale, d'autre part, un phénomène différent de ceux envisagés jusqu'ici, à savoir la respiration d'un tissu.

En normalisant , et en multipliant les expériences, j'ai pu préciser cette notion de portée générale.

L'automatisme cardiaque constituant l'essentiel de mon étude, j'ai tenté d'interpréter les variations d'activité observées lorsque varie l'équilibre thermo-cationique du milieu. Cette étude peut conduire à une connaissance plus intime de l'automatisme spontané.

PREMIERE PARTIE

LES VARIATIONS D'ACTIVITÉ DU MYOCARDE EN FONCTION DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU

I

PROCÉDÉ GÉNÉRAL D'ÉTUDE ET MODE DE PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

I. MÉTHODE D'INVESTIGATION.

Pour préciser la façon dont j'ai abordé l'expérimentation, supposons que l'on prenne un cœur fonctionnant en milieu type adéquat et qu'on abaisse la température jusqu'à l'immobiliser ; puis, qu'on élève progressivement la température. On verra successivement : 1° le seuil d'activité automatique spontanée ; 2° l'activité maximum ; 3° la disparition de l'activité automatique spontanée. Ces trois états de fonctionnement, la composition cationique du milieu étant bien déterminée et constante, sont caractérisés par trois températures : température limite inférieure d'activité automatique spontanée, température optimum et température limite supérieure d'activité automatique spontanée.

Ce que j'ai étudié, ce sont les variations de ces températures caractéristiques quand on modifie la composition cationique du milieu.

On pourrait aussi bien fixer la température, et considérer pour un cation déterminé, toutes choses étant égales d'ailleurs (notamment la concentration des autres cations), une « concentration limite inférieure d'activité », une « concentration optimum », etc. Mais on arrive, en procédant de cette façon, à des complications impossibles.

Ce sont donc les trois températures ainsi définies qui ont été prises comme critère pour caractériser l'équilibre thermocationique relatif de chacun des trois états de fonctionnement envisagés.

Pour chacun des cœurs des diverses espèces étudiées, j'ai donc adopté une technique d'isolement et de perfusion qui devait me permettre de modifier à volonté la température et la composition cationique des milieux types spécifiques.

Il est nécessaire de prendre certaines précautions lorsqu'on modifie l'équilibre thermo-cationique. Libbrecht (66) a montré que des variations

brutales du taux des cations (« paradoxe » du potassium), ou de la température (« paradoxe » thermique) modifiaient l'automatisme spontané du myocarde. Observations confirmées par nombre d'auteurs : Roskam (92), Busquet (27), Landsteiner, Hayes (64), entre autres. Il importe donc, lorsqu'on modifie l'équilibre ionique, d'attendre que la préparation soit adaptée à son nouveau milieu, en considérant que cette adaptation est acquise lorsque, par exemple, le travail effectué demeure constant. Par ailleurs, l'adaptation du myocarde aux variations thermiques s'établit plus facilement et plus rapidement lorsque la température s'élève, moins rapidement lorsqu'elle s'abaisse, ainsi que Bornstein (23) l'a constaté. Compte tenu de remarques identiques de Belehradsek (15-16) et de Kruta (59-60-61-62) j'ai adopté, pour les essais à température variable, une vitesse d'élévation thermique de 1° pour trois minutes, et une vitesse d'abaissement de 1° pour cinq minutes.

II. APPRÉCIATION DE L'ACTIVITÉ AUTOMATIQUE EN FONCTION DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU.

A) *La température limite inférieure d'activité :*

peut être appréciée, le plus souvent au demi degré près, pourvu que la contraction initiale, qui signale la reprise de l'activité, précède des contractions régulières témoignant d'un fonctionnement automatique durable et stable.

B) *La température optimum d'activité :*

Pour apprécier l'optimum d'activité d'un cœur, et la température qui y correspond, le travail a été évalué. En effet, la prise en considération de la fréquence de contraction seule peut donner lieu à des interprétations erronées de l'activité ; ce qui n'est pas le cas de la valeur relative du travail fourni par le cœur à un moment donné, mesuré par le produit « amplitude $\times$ fréquence » de contraction. Cette évaluation n'est légitime que si l'on prend soin d'effectuer l'enregistrement mécanographique dans des conditions aussi constantes que possible, que si le poids du levier, contre lequel travaille le cœur, est constant, de même que la longueur respective de ses bras. Mais pouvait-on négliger la durée de contraction qui, elle aussi, varie en fonction de la température et de la composition ionique du milieu ? A des valeurs égales du produit « amplitude $\times$ fréquence » pourraient correspondre des travaux physiologiquement différents pour peu que les durées de contraction soient différentes. En fait, l'expérience montre qu'au voisinage de la température optimum d'activité, correspondant au maximum du produit « amplitude $\times$ fréquence », les durées de contraction pour les essais dans les divers milieux sont pratiquement équivalentes. On peut donc admettre que le produit « amplitude $\times$ fréquence » correspond bien au travail effectué par le cœur (à un facteur constant près) lorsqu'on se place au voisinage de la température optimum d'activité.

C) *La température limite supérieure d'activité.*

peut être déterminée au degré près. Mais sa recherche est parfois traumatisante pour la préparation ; l'activité de celle-ci est alors perturbée, ce qui interdit les essais ultérieurs. J'ai cependant recherché cette température caractéristique de l'activité, mais de façon moins systématique que pour les deux précédentes.

III. PRÉSENTATION DES RÉSULTATS.

Comme les températures caractéristiques de l'activité, pour un milieu identique, varient beaucoup d'un cœur à un autre, la comparaison de leurs valeurs absolues respectives n'est pas toujours féconde, ni expressive. Pour faire disparaître ces variations individuelles, il suffit de convenir que les valeurs absolues des températures caractéristiques de l'activité, observées en milieu type spécifique, fournissent pour chaque préparation les valeurs témoins. Ainsi, les déplacements de températures caractéristiques de l'activité, observées en milieu déséquilibré, sont évaluées par rapport aux valeurs témoins.

Chaque essai en milieu déséquilibré est encadré systématiquement d'essais en milieu type. Ce sont les moyennes des résultats de ces essais qui fournissent les valeurs témoins de chacune des températures caractéristiques envisagées. Par exemple, la recherche de la température limite inférieure d'activité d'un ventricule isolé d'Escargot a donné, dans l'ordre : 13° pour le premier essai en milieu type ; 14°5 pour l'essai suivant dans un milieu hyperpotassique ; 12° pour le second essai en milieu type. Le déplacement par rapport aux témoins sera $14^{\circ}5 - \frac{13 + 12}{2}$ soit + 2° pour le milieu hyperpotassique considéré.

Une série de valeurs peu différentes les unes des autres, pour les essais en milieu type, constitue une garantie de bon fonctionnement pour la préparation étudiée et, de ce fait, justifie les valeurs observées en milieu déséquilibré. Celles-ci furent souvent vérifiées d'ailleurs par des essais de contrôle. Cette constance des résultats, compte tenu des erreurs de mesure, donne à penser que l'ordre chronologique des essais et le sens des variations thermo-cationiques envisagées n'ont que des effets négligeables.

La définition des « témoins » étant ainsi faite, voyons comment se présentent les résultats.

Toutes choses étant égales d'ailleurs, dans la composition d'un milieu, on veut, par exemple, étudier comment varie la température correspondant à l'optimum de fonctionnement d'un cœur, si l'on fait varier la concentration d'un des éléments du milieu : le potassium pour fixer les idées. On soumet un certain nombre de cœurs à l'action de milieux contenant des concentrations différentes et croissantes de K+ : C1, C2, C3, C4... Cn. On détermine les températures correspondant aux optimum, puis on calcule le « déplacement par rapport au témoin » en l'affectant du signe + ou —. Soient T1, T2, T3, T4... Tn ces déplacements.

Considérons dans l'exemple choisi les essais correspondant à la concentration en potassium C1, ces essais ont donné des déplacements de température (T1)1, (T1)2, (T1)3... (T1)n. On en prend la moyenne soit

$$m1 = \frac{(T1)1 + (T1)2 + (T1)3 + \dots (T1)n}{n1}$$

La confiance que l'on est en droit d'accorder à cette moyenne peut être précisée par le calcul statistique. Rappelons les définitions. La dispersion de ces mesures est donnée par la variance :

$$v1 = \frac{\sum (T1 - m1)^2}{n1 - 1}$$

c'est-à-dire, par l'écart type :

$$\sigma 1 = \sqrt{v1} = \sqrt{\frac{\sum (T1 - m1)^2}{n1 - 1}}$$

Dans ces conditions, l'erreur standard de la moyenne est :

$$\sigma m1 = \frac{\sigma l}{\sqrt{n1}}$$

d'où, dans le cas d'échantillons nombreux et pour 95 p. cent de sécurité, l'intervalle de confiance =

$$m1 \pm 2 \sigma m1$$

Ce qui signifie que tout nombre compris dans cet intervalle peut être le résultat d'une fluctuation fortuite. La moyenne $m1$ n'en diffère pas alors de manière significative; cela avec un degré de sécurité de 95 p. cent. C'est-à-dire qu'il y a seulement 5 p. cent de probabilité de se tromper.

En fait, si le nombre n des mesures est petit (inférieur à 30) l'intervalle n'est plus :

$$m1 \pm 2 \sigma m1$$

mais devient :

$$m1 \pm t1 \cdot \sigma m1$$

$t1$ étant la valeur particulière du paramètre t de Student et Fisher, qui dépend du nombre des mesures effectuées et du degré de sécurité désiré.

Avec une concentration $C2$, on trouve de même une moyenne $m2$ à laquelle correspond un intervalle de confiance :

$$m2 \pm t2 \sigma m2$$

et, avec une concentration Cn , une moyenne :

$$mn \pm tn \sigma mn$$

Il suffit alors d'examiner si $m1$, $m2$, ... mn diffèrent de façon significative. Les résultats expérimentaux peuvent être, de cette manière, interprétés avec rigueur.

Dans le cas de mes expériences, où le nombre des essais de chaque série est très restreint, le calcul de σm pour chaque moyenne peut conduire à des résultats trop incertains. Pour estimer plus correctement la valeur de la dispersion de ces mesures, j'ai été amené à adopter un procédé de calcul par groupement, beaucoup plus sûr.

Considérons, par exemple, le détail des expériences relatives au déplacement, par rapport aux témoins, des températures optimum d'activité pour le cœur de Grenouille, lorsque la concentration de KCl ou de $CaCl2$ varie (Tableau 1).

Il est manifeste que la dispersion des mesures autour de leur moyenne, dans une série d'essais, ne dépend que dans une très faible mesure de l'échantillon considéré. Il est possible, dans ces conditions, de grouper plusieurs séries d'essais, et plus précisément celles dont les moyennes sont voisines, pour obtenir une estimation plus correcte de leur dispersion commune.

Cette estimation sera naturellement donnée par la moyenne pondérée des dispersions des mesures de chaque série autour de leur moyenne propre. Pour trois séries de mesures correspondant à des moyennes voisines : $m3$, $m5$, $m6$, on aura une variance commune :

$$\Sigma^2 = \frac{n3 \sigma_3^2 + n5 \sigma_5^2 + n6 \sigma_6^2}{n3 + n5 + n6}$$

TABLEAU N° 1

CŒUR DE GRENOUILLE

Déplacement de la température optimum d'activité par rapport aux témoins,
en fonction des variations cationiques du milieu.

Concentration m. Mol/L.	Nombre d'essais	Déplacements correspondants	Moyenne m	Variance σ^2	standard Erreur de m; σm
C3	n3	(T3)1, (T3)2 (T3)n	m3	σ^2 3	$\sigma m3$
C5	n5	(T5)1, (T5)2 (T5)n	m5	σ^2 5	$\sigma m5$
C6	n6	(T6)1, (T6)2 (T6)n	m6	σ^2 6	$\sigma m6$
KCl					
0	4	(-10) (-11) (-9) (-10)	-10	0,7	0,4
0,5	3	(-8) (-8,5) (-9)	-8,5	0,25	0,3
1	3	(-8) (-4) (-6)	-6	4	0,9
1,6	3	(-4) (-3) (-4)	-3,5	0,3	0,7
Type = 1,8		Déplacement nul par convention			
2,4	3	(+5) (+4) (+2,5)	+3,8	1,6	0,7
2,6	1	(+3,5)	+3,5	—	1,2
2,9	3	(+5) (+3,5) (+2)	+3,5	2,2	0,7
3,4	2	(+3) (+5)	+4	—	0,7
4,1	3	(+4) (+3) (+5)	+4	1	0,6
5,2	3	(+5) (+5) (+8)	+6	3	0,9
CaCl2					
0	4	(-3) (-4) (-1) (-4)	-3	2	0,6
0,2	2	(-5) (-3)	-4	—	0,7
0,5	4	(-0,5) (-3) (0) (-1,5)	-1,2	1,4	0,7
0,8	4	(-1) (-2) (0) (0)	-0,7	0,9	0,7
Type = 1		Déplacement nul par convention			
1,8	3	(-2) (-2) (-3)	-2,3	0,3	0,3
2,6	2	(-1) (-3)	-2	—	0,4
3,3	3	(-5) (-3) (-4)	-4	1	0,6
4,7	3	(-6) (-4) (-4)	-4,7	1,2	0,6
8,5	4	(-8) (-8) (-5) (-9)	-7,5	2,8	0,8
12,3	3	(-9) (-6) (-8)	-7,7	2,2	0,9
16	3	(-7) (-6) (-9)	-7,3	2,2	0,9

les erreurs standard des moyennes m3, m5, m6 seront alors :

$$\sigma \text{ m3} = \frac{\Sigma}{\sqrt{n3}} \quad \text{---} \quad \sigma \text{ m5} = \frac{\Sigma}{\sqrt{n5}} \quad \text{---} \quad \sigma \text{ m6} = \frac{\Sigma}{\sqrt{n6}}$$

Il est à noter que la valeur à adopter pour t, est celle qui correspond au nombre total des essais : (n3 + n5 + n6).

L'établissement de la moyenne pondérée des variances peut d'ailleurs s'étendre à des séries différentes en ce qui concerne les variations ioniques; mais il ne doit s'appliquer qu'à des séries identiques en ce qui concerne la nature du phénomène étudié. Par exemple, si dans un même tableau (Tableau 1) nous avons les résultats obtenus pour la température optimum en faisant varier la concentration en potassium, et ceux obtenus pour la même température optimum en faisant varier la concentration en calcium, nous pouvons, pour calculer, prélever dans les deux séries les variances des moyennes dont les valeurs sont voisines. Mais nous ne pouvons mélanger les résultats de ce tableau et ceux d'un autre tableau où il s'agirait de la température limite inférieure de fonctionnement, ou de la température limite supérieure, car il s'agit de phénomène de nature différente.

Cette vaste parenthèse étant close, revenons à nos moyennes m1, m2, ... mn, correspondant aux diverses concentrations en potassium C1, C2, ... Cn, et considérons leurs intervalles de confiance :

$$m1 \pm t \sigma m1 \quad m2 \pm t \sigma m2 \quad \dots \quad mn \pm t \sigma mn$$

Il s'agit, rappelons-le de voir si m1 diffère significativement de m2, m2 de m3, etc. Pour cela, nous pouvons établir un graphique avec, en abscisses, la concentration en potassium, et en ordonnées, les moyennes des déplacements des températures optimum; au-dessus et au-dessous de chaque moyenne, nous reportons sur l'ordonnée, t fois l'erreur standard correspondante. Cela donne une figuration des intervalles de confiance.

Examinons m1 et m2 et leurs intervalles de confiance. S'ils ne chevauchent pas, la différence (m1 — m2) est évidemment significative, et le changement de C1 en C2 de la concentration en potassium a effectivement modifié la température correspondant à l'optimum de fonctionnement. Si les intervalles chevauchent, il conviendrait d'analyser plus avant le phénomène en appliquant la méthode statistique classique établie pour approuver la signification d'une différence. On comparerait la différence à son erreur standard en calculant :

$$t = \frac{m1 - m2}{\sigma \text{ dm}}$$

où $\sigma \text{ dm}$ est l'erreur standard de la différence des moyennes. On testerait ainsi successivement les différences (m1 — m2), (m2 — m3), (m3 — m4) et ainsi de suite.

En fait, cette analyse ne s'impose pas ici. Si, en effet, les valeurs (m1 $\pm$ t1 σ m1), (m2 $\pm$ t2 σ m2), (mn $\pm$ tn σ mn) correspondent à une variation progressive de la concentration C1, C2 ... Cn, on peut, au lieu d'opérer de proche en proche, se borner à comparer les extrêmes de la série : (m1 $\pm$ t1 σ m1) et (mn $\pm$ tn σ mn).

Plusieurs éventualités peuvent alors se présenter.

Dans les cas où les extrêmes ne chevauchent pas et où les intermédiaires sont disposés régulièrement entre les deux, il y a de grandes chances pour que dans cet intervalle la variation de la moyenne soit régulière en croissant ou en décroissant (Exemple : fig. 2 et 3, p. 31. Dépla-

cement des températures optimum et limite supérieure d'activité du cœur de Grenouille sous l'action de solutions où KCl varie de 0 à 1,6 m. Mol/L.) *

Si les moyennes intermédiaires ne sont pas disposées régulièrement, suivant la façon dont les éléments se groupent, on peut tirer des conclusions partielles suivant le principe du paragraphe ci-dessus (Exemple : fig. 4 et 5, p. 32).

Dans le cas où les extrêmes chevauchent, on teste la différence des moyennes extrêmes par le paramètre t de la différence. Si elle est significative, on est ramené au cas précédent. Si elle n'est pas significative (et cela est souvent évident au simple examen du graphique) et si dans l'intervalle la variation de la moyenne est régulière, on ne peut rien dire avec certitude. Il y a de grandes chances pour que la moyenne soit constante. Si la variation de la moyenne est irrégulière, on peut, suivant les groupements possibles, proposer des hypothèses, mais on ne peut rien affirmer. Par exemple, si l'on considère les déplacements des températures optimum et limite supérieure d'activité de l'oreillette isolée de Lapin en fonction d'une augmentation de $MgCl_2$ dans le milieu (fig. 8, p. 36), voici ce que l'on peut dire : lorsque la concentration de $MgCl_2$ croît de 0,5 à 2 m. Mol/L, les déplacements de température ne sont pas significativement différents les uns des autres. Il en est de même pour l'accroissement de 3 à 10, 3 m. Mol/L. de $MgCl_2$. Par contre, une des valeurs d'un des groupes est significativement différente de chacune des valeurs de l'autre groupe.

Voilà les principes que j'ai appliqués pour contrôler la valeur des résultats obtenus. J'ai traité de cette façon tous les résultats que j'ai ensuite disposés en tableaux. Je ne donnerai pas le détail des vérifications effectuées ; j'indiquerai seulement, à côté des moyennes, les erreurs standard et les nombres des essais correspondants, pour en exprimer la sécurité.

Pour certaines séries d'expériences, j'ai reproduit, en outre, l'étude graphique des résultats.

* m.Mol/L = millimolécule par litre.

ÉTUDE DU VENTRICULE ISOLÉ DE L'ESCARGOT

I. — TRAVAUX DE E. BACHRACH.

Les variations des températures limite inférieure, limite supérieure et optimum d'activité du ventricule isolé d'*Helix aspersa*, en fonction de la composition cationique du milieu, ont été étudiées par E. Bachrach et ses collaborateurs (8).

Il apparaît que dans ces expériences, le potassium élève les trois températures considérées. En outre, de cet ensemble, E. Bachrach dégage l'enseignement suivant : « la marge des températures compatibles avec le fonctionnement automatique du myocarde et la valeur de la température optimum sont sous l'étroite dépendance de l'équilibre entre cations alcalins et alcalino-terreux ».

Dans un travail sur le même objet, mais en prenant comme test la durée de fonctionnement automatique du ventricule, E. Bachrach a montré que : « une dose de K^+ compensant favorablement, à haute température, les effets nocifs de Mg^{++} , permet une prolongation de l'activité automatique ; elle entraîne, au contraire, à basse température, un arrêt rapide, par prépondérance de l'action spécifique du cation alcalin » (10).

II. — TRAVAUX PERSONNELS.

J'ai repris ces travaux avec quelques modifications : 1) j'ai opéré sur des ventricules isolés d'*Helix pomatia* ; 2) les variations cationiques, dont j'ai étudié les effets en fonction de la température, s'écartent peu des valeurs adoptées pour la solution type ; 3) les résultats expérimentaux sont recherchés et exprimés suivant les indications précédemment développées.

A. TECHNIQUE.

Le ventricule est isolé et monté suivant la technique classique de H. Cardot (10).

La solution type utilisée est une variante (plus concentrée) du milieu que Cardot et ses élèves ont mis au point (21 — 23), à savoir : $NaCl = 96$ — $KCl = 9,6$ — $MgCl_2 = 12,4$ — $CaCl_2 = 13,2$ m Mol./L d'eau bidistillée — $\Delta = -$ 0,55 — $pH = 7,4$ — $7,6$ — maintenu par 0,20 g/L environ de CO_3HNa .

B. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.

Ils ont été réunis dans le tableau 2. Pour les témoins, les valeurs moyennes s'établissent comme suit : Température limite inférieure d'activité = 12,5° (extrêmes 7 et 15°).

Température optimum d'activité = 35° (extrêmes 33 et 39°).

Température limite supérieure d'activité = 42° (extrêmes 38 et 44°).

L'ensemble de ces résultats correspond à une expérimentation de cinquante animaux.

1. *En milieu hypopotassique* (de 0 à 8,5 millimolécules de KCl par litre) on observe que les trois températures caractéristiques de l'activité s'élèvent. Ce déplacement est net, particulièrement pour la température limite inférieure d'activité. (Expériences réalisées en collaboration avec E. Bachrach.)

2. *En milieu hyperpotassique* (concentration de KCl supérieure à 9,7 m. Mol./l.) on observe une élévation des températures considérées, lorsque le taux de K augmente dans la solution de perfusion, toutes choses égales d'ailleurs.

3. *En milieu hypercalcique* (concentration de CaCl_2 supérieure à 13,2 m. Mol./L.) les déplacements des températures limite inférieure et supérieure, et optimum d'activité s'effectuent vers le bas, lorsque la concentration en ions Ca augmente dans le milieu.

4. *En milieu hypermagnésique* (concentration de MgCl_2 supérieure à 12,4 m. Mol./L.) les déplacements observés sont des abaissements des trois températures considérées, mais plus accentués dans ce milieu que dans le précédent.

Il apparaît, donc, que l'augmentation du taux de potassium dans le milieu, toutes choses étant égales d'ailleurs, permet au ventricule isolé de l'Escargot de s'adapter à une élévation de la température, et réciproquement. Il y a, semble-t-il, antagonisme entre les effets de l'élévation thermique et ceux de l'augmentation du taux de K^+ , d'où possibilité d'équilibre ; déséquilibre, au contraire, quand une diminution de la concentration potassique vient renforcer les effets d'une élévation thermique et inversement.

L'augmentation du taux de Mg^{++} , ou du taux de Ca^{++} est mieux tolérée par le ventricule isolé de l'Escargot aux températures basses. Dans ce cas, on peut considérer que l'équilibre thermo-cationique s'établit lorsque la température s'abaisse, et que la concentration du milieu en ion alcalino-terreux augmente, et réciproquement. Il y a, au contraire, déséquilibre lorsque le taux de Ca, ou celui de Mg diminue tandis que la température augmente, et inversement.

Ces résultats confirment et précisent les observations de E. Bachrach.

TABLEAU N° 2

Ventricule isolé d'Escargot

<i>Variations de concentration du milieu en :</i>	<i>Déplacements par rapport aux témoins des températures</i>		
	<i>Limite inférieure d'activité</i>	<i>Optimum d'activité</i>	<i>Limite supérieure d'activité</i>
KCl m.Mol/L.	m σm n	m σm n	m σm n
0	— 8,5 1,3 4	— 7,1 1,2 4	— 4 0,8 3
7,5	— 2,3 0,3 3	— 2,1 1,4 1	— 2 1,7 1
8,5	— 0,7 0,2 3	— 1 0,5 3	— 2 1,7 1
Type = 9,7	Déplacement nul par convention		
KCl m.Mol/L.			
11,9	+ 2,7 1 3	+ 2,7 1 3	+ 2 1 3
13,8	+ 4 0,7 3	+ 3,5 0,4 3	— — —
17	+ 6,1 1,3 4	+ 6,5 1 3	+ 4,9 0,7 3
CaCl ₂ m.Mol/L.	Déplacement nul par convention		
Type 13,2			
14,1	— 1,5 0,2 3	— 1,5 0,5 3	— 2 0,9 2
15	— 2,8 0,3 3	— 3 1,1 3	— 2,2 0,8 3
MgCl ₂ m.Mol/L.	Déplacement nul par convention		
Type 12,4			
13,6	— 2,3 0,3 3	— 2,3 1,4 1	— 3 0,9 2
14,7	— 3,2 0,3 4	— 3 1,1 3	— 3 0,9 2

III

ÉTUDE DU VAISSEAU DORSAL DU GRILLON

PHYSIOLOGIE DU VAISSEAU DORSAL DE *GRYLLUS DOMESTICUS* L.

Prenant pour base l'étude de Robert Levy (65) sur la larve de Mouche, J. Bergerard (17-18) a montré qu'à 18°, les solutions hyperpotassiques (Na/K compris entre 16 et 8) provoquent une augmentation de fréquence, accompagnée d'une élévation du tonus diastolique, et d'une diminution de l'amplitude des battements. Les solutions hypopotassiques provoquent les effets inverses. Les solutions hypercalciques $\frac{(Na + K)}{Ca}$

compris entre 39 et 3) provoquent une diminution de fréquence, un abaissement du tonus diastolique et un accroissement de l'amplitude des contractions. Les solutions hypocalciques entraînent des effets inverses, mais peu marqués.

J. Fiszer (51), poursuivant les travaux précités, constate que : « ... le magnésium, plus que le calcium, abaisse le rythme et le tonus des contractions ». Cependant, un apport suffisant de Ca compense l'action diastolisante de Mg, et Fiszer note qu'un fonctionnement régulier est possible dès que Mg/Ca est inférieur à 9. De plus, la présence simultanée de quantités importantes de Mg et de K est incompatible, en milieu artificiel, avec la survie du vaisseau dorsal du Grillon.

C'est à partir de ces connaissances, qu'avec J. Bergerard, j'ai étudié les influences de l'équilibre thermo-cationique du milieu sur ce matériel biologique.

TECHNIQUE.

Le montage est celui que Bergerard a réalisé suivant les indications de M. Robert Levy. L'isolement total du vaisseau dorsal des insectes étant impossible, nous avons utilisé des préparations analogues à celles de Robert Levy (Asticot), Yeager (Blatte) (94). L'animal, ouvert par la face ventrale, est vidé de tous ses organes sauf du vaisseau dorsal qui adhère à la paroi par l'intermédiaire des muscles aliformes. La préparation, fixée à une plaque de liège, est plongée dans la solution à étudier. Un barbotage d'air en assure l'oxygénation, un dispositif thermo-réglable permet d'en modifier la température. La préparation est observée à la loupe binoculaire ; on note toutes les minutes la fréquence et l'amplitude des contractions, les variations toniques et éventuellement l'inhibition de l'activité.

Le milieu type est celui que Robert Levy a mis au point, et que Yeager a modifié en lui ajoutant du glucose, à savoir : $\text{NaCl} = 10,8 \text{ g}$ - $\text{KCl} = 0,85 \text{ g}$ - CaCl_2 (anhydre) $= 0,55 \text{ g}$ - $\text{NaHCO}_3 = 0,2 \text{ g}$ - $\text{NaH}_2\text{PO}_4 = 0,01 \text{ g}$ - glucose $= 1 \text{ g}$. par litre d'eau bidistillée.

Solution potassique : $\text{NaCl} = 0$ - $\text{KCl} = 14,5 \text{ g}$ - $\text{CaCl}_2 = 0,55 \text{ g}$. (tampon et glucose inchangés).

Solution calcique : $\text{NaCl} = 0$ - $\text{KCl} = 0,85 \text{ g}$ - $\text{CaCl}_2 = 15 \text{ g}$. (tampon et glucose inchangés).

Solution magnésique : $\text{NaCl} = 0$ - $\text{KCl} = 0,85 \text{ g}$ - $\text{CaCl}_2 = 0,55 \text{ g}$ - $\text{MgCl}_2 = 11,6 \text{ g}$. (tampon et glucose inchangés).

En ce qui concerne l'expression des résultats, je n'ai pu chiffrer que la valeur de la fréquence, étant donné que la méthode suivie ne permet pas l'enregistrement des contractions, ni l'appréciation du travail effectué. Toutefois, au voisinage de l'optimum il semble que l'amplitude varie peu, d'où la possibilité d'apprécier l'activité par la fréquence dans ce cas.

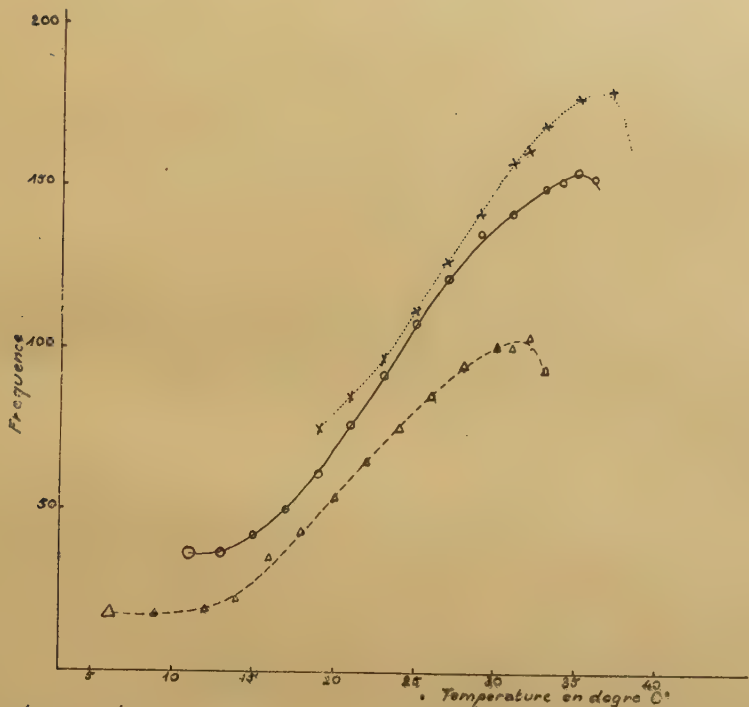
RÉSULTATS.

Dans ces conditions on observe que : les solutions hyperpotassiques élèvent de quelques degrés les températures limites inférieures de fonctionnement automatique, et celles où la fréquence est maximum ; au contraire, les solutions hypercalciques et plus encore les solutions hypermagnésiques abaissent de quelques degrés les mêmes températures (fig. 1).

L'amplitude des battements décroît lorsque la température s'élève décroissement qui semble être une fonction directe de l'élévation thermique.

On peut considérer, en outre, que le maximum de fréquence se situe à une température très légèrement inférieure à la température limite supérieure, comme nous avons pu le constater au cours de quelques essais effectués en fin d'expérience et, par conséquent, où le cœur pouvait être sacrifié. On a donc tout lieu de penser que les solutions hyperpotassiques élèvent la température limite supérieure de fonctionnement automatique, alors que les solutions hypercalciques ou hypermagnésiques l'abaissent.

Ainsi, lorsqu'on représente l'action de la température sur le fonctionnement du vaisseau dorsal du Grillon par la courbe des fréquences bornée par les limites inférieure et supérieure de fonctionnement, le potassium déplace la courbe vers la droite, du côté des hautes températures, le calcium et le magnésium vers la gauche, du côté des basses températures (fig. 1). Cela, bien entendu, dans les limites où l'excès de ces cations reste compatible avec une activité régulière, et n'entraîne pas de phénomènes irréversibles.



Legendes

— Courbe témoin
(Moyenne)

..... Courbe Hyperpotassique
+4% KCl

----- Courbe Hypercalcique
+20% CaCl_2

Température limites Inférieures
Apparition de l'activité Rythmique
pour:

Témoin	○—
Hyperpotassique	x.....
Hypercalcique	△---

Figure 1 : Variation de la fréquence de contraction du vaisseau dorsal de Grillon, en fonction de la température, pour trois milieux différents.

IV

ÉTUDE DU CŒUR ISOLÉ DE POISSON OSSEUX

L'étude a porté sur plusieurs lots de Poissons (Téléostéens) capturés au large de Roscoff, d'Août à Septembre 1947. Il s'agit de Labridés (« Vieilles »), [*Labrus mixtus* L. pesant de 200 à 600 g., et *Ctenolabrus rupestris* L. pesant de 75 à 150 g.] et de Blennidés (« Blennie » ou « Cra-paud de mer ») pesant de 75 à 100 g. [*B. gattorugine* L.].

A) TECHNIQUE.

La dissection et le prélèvement des cœurs sont effectués suivant une technique classique (Roskam 92) ; il en est de même pour le montage qui ne diffère pas sensiblement de celui adopté pour l'étude du cœur d'Escargot (33-87).

Le milieu type est de l'eau de mer diluée de manière à ce que son Δ soit égal à celui des Poissons osseux, soit : — 0,80°. De plus le pH est ajusté à 7,5. Ce milieu permet d'assurer, en maintenant une bonne oxygénation par barbotage d'air, des survies de 4 à 5 heures.

Des solutions de KCl, CaCl_2 , MgCl_2 isotoniques ($\Delta = - 0.80^\circ$) permettent, par leur addition à la solution type, d'en modifier l'équilibre cationique. (Les concentrations sont exprimées en millimolécule par litre : mMol/L.)

B) RÉSULTATS.

Au cours de cette étude, il n'a été recherché systématiquement que les déplacements des températures optimum d'activité ; toutefois, quelques essais permettent d'indiquer ce qui se passe en ce qui concerne les températures limite inférieure et supérieure de fonctionnement. Bien entendu, le groupement des résultats est effectué suivant les espèces considérées.

1° — Déplacement de la température optimum d'activité (tableau 3).

En solution type, la température optimum d'activité se situe en moyenne à 12,5° pour les Blennies (extrêmes 11 à 14°), à 14,5° pour les Vieilles (extrêmes 12 à 15°).

L'excès de KCl déplace le maximum d'activité vers les températures hautes. Ce déplacement est relativement plus accentué pour les faibles augmentations du taux de KCl que pour les augmentations plus importantes.

TABLEAU N° 3
CŒUR DE POISSONS OSSEUX

VARIATIONS de la concentration du milieu en : Excès de KCl mMol./L.	DEPLACEMENT par rapport aux témoins de la température optimum d'activité des cœurs isolés de :					
	VIEILLES			BLENNIES		
	m.	$\sigma m.$	n.	m.	$\sigma m.$	n.
2,1	+ 1,5	0,2	3	—	—	—
6,4	+ 1,3	0,2	3	+ 1	0,2	4
10,7	+ 2,3	0,3	3	—	—	—
17,1	+ 3	0,5	2	—	—	—
21,4	+ 3	0,4	3	—	—	—
Excès de CaCl ² mMol./L.						
2,7	— 2	0,5	3	— 1,5	0,3	2
5,5	— 3	1	3	— 0,7	0,2	3
10,1	— 2,5	0,6	2	— 2,7	0,6	3
20,2	— 4	1,2	2	— 3	1	3
Excès de MgCl ² mMol./L.						
2,9	— 3	0,4	3	— 2,5	0,5	2
5,3	— 4	1	3	— 2	0,4	3
11,7	— 4,5	1	3	— 3	0,5	2
22	— 5,8	1	3	— 6	2	2
m = moyenne ; σm = erreur standard ; n = nombre d'expériences.						

Au contraire, en présence de CaCl², et plus encore de MgCl² en excès, la température correspondant à l'optimum d'activité se déplace vers les températures basses. Ce déplacement est relativement plus net pour les faibles augmentations de MgCl² et de CaCl².

2° — *Déplacement de la température limite inférieure de fonctionnement.*

Elle s'élève lorsque la concentration en KCl augmente. On trouvera ci-dessous les moyennes de trois expériences effectuées sur le cœur de Blennie :

Excès de KCl mMol./L.	Température limite inférieure
(Type)	degrés
4,2	(5)
6,4	5,7
10,7	6,3
21,4	10
	11,5

La température limite inférieure d'activité s'abaisse lorsque la concentration en CaCl_2 augmente.

Excès de MgCl_2 m.Mol./L.	Température limite inférieure
(Type)	degrés (5,5)
2,7	4
5,5	2
7	1,2
10,1	0,4

Il en est de même lorsque la concentration de MgCl_2 augmente dans le milieu. Le phénomène s'observe avec grande netteté puisque le fonctionnement peut persister à la température de congélation du milieu ainsi qu'en témoignent les valeurs de l'exemple suivant (cœur de *Ctenolabrus rupestris*).

Excès de MgCl_2 m.Mol./L.	Température limite inférieure
(Type)	degrés (+ 1)
1,4	0
2,9	— 0,4
4,4	— 0,6
5,8	— 0,7
7,3	— 0,8

3° — Déplacement de la température limite supérieure de fonctionnement.

Elle s'élève lorsque le taux de KCl_2 s'élève dans le milieu. Mais ce déplacement n'est qu'indiqué, car des phénomènes irréversibles gênent sa recherche.

Au contraire, l'excès d'ions alcalino-terreux abaisse la température limite supérieure d'activité. Ainsi 20,2 mMol/L de CaCl_2 abaissent la température limite supérieure d'un cœur de *Labrus mixtus* de 23° (témoin) à 13°. Pour un cœur de *C. rupestris* 14,7 mMol/L de MgCl_2 abaissaient la température limite supérieure de fonctionnement de 20° (témoin) à 14°.

V

ÉTUDE DU CŒUR DE GRENOUILLE

Rana esculenta L. et *R. temporaria* L.

Ces recherches portent sur 27 cœurs isolés, expérimentés au cours des mois d'Avril, Mai et Juin 1948. Les animaux n'avaient subi qu'une très brève captivité.

A) TECHNIQUE.

Le cœur isolé *in toto* (52) est monté, par l'aorte, sur une canule droite de 1,2 cm. de diamètre dans sa portion cylindrique large. La solution contenue dans la canule accède aisément à la paroi interne de l'organe. Cette canule est percée latéralement d'un orifice fonctionnant en trop-plein, situé à 1 cm. au-dessus du cœur, ce qui permet de contrôler les variations de la pression dans les cavités cardiaques. Un goutte à goutte assure le renouvellement de la solution.

Le cœur baigne de plus dans une solution (identique à celle de la canule pour chaque essai) contenue dans une cuve de 60 cm³, quantité de liquide maintenue constante par un trop-plein. Ces deux trop-plein font que la hauteur qui sépare les surfaces libres des liquides de la canule et de la cuve, demeure égale à 1,5 cm. Ainsi, la pression reste constante.

La cuve plonge elle-même dans l'eau d'un récipient de 2 litres, dont la température peut être modifiée à volonté. La solution à étudier, avant d'accéder à la cuve et à la canule, circule dans un serpentin immergé dans l'eau du récipient thermostatiseur. Ainsi, cuve et canule sont alimentées par une solution à même température. Trois thermomètres (cuve, canule, bain) permettent un contrôle permanent.

L'oxygénation est assurée par barbotage d'oxygène (23). L'enregistrement est réalisé, comme précédemment, à l'aide d'un stylet dont les caractéristiques mécaniques sont constantes.

Ce dispositif est le plus favorable à l'étude envisagée. Il a cependant deux défauts : son réglage est délicat, et il ne permet pas d'évaluer la température limite inférieure d'activité.

La solution type utilisée est un *Ringer*. Pour obtenir les milieux hypo- ou hypercalcique, hyper- ou hypopotassique, il suffit d'additionner un volume

connu de la solution de *Ringer*, d'un volume connu d'une des solutions déséquilibrées dont la composition est détaillée ci-dessous. Dans ces conditions, seules varient les concentrations en NaCl et en chlorure du cation intéressé ; le pH (7,4-7,6), l'isotonie (39-47-55-73-93), les concentrations respectives des autres cations ne varient pas.

Solutions	Poids en grammes par litre d'eau bi-distillée				
	NaCl.	KCl	CaCl ₂ (anhydre)	CO ₂ NaH.	PO ₄ H ₂ Na
Ringer (Type)	6,5	0,14	0,12	0,2	0,2
Potassique/isotonique	0	8,41	0,12	»	»
Calcique/isotonique	0	0,14	8,34	»	»
Sans KCl	6,61	0	0,12	»	»
Sans CaCl ₂	6,59	0,14	0	»	»

C'est parce que l'activité du cœur n'est pas modifiée par d'assez larges variations de la concentration en NaCl que l'on est en droit de procéder ainsi.

B) RÉSULTATS.

En milieu type la température limite supérieure est à 28,5° (extrêmes 27-32°), la température optimum est à 24,7° (extrêmes 22-26,5°).

1. — Milieu hypopotassique (KCl inférieur à 1,8 mMol/L).

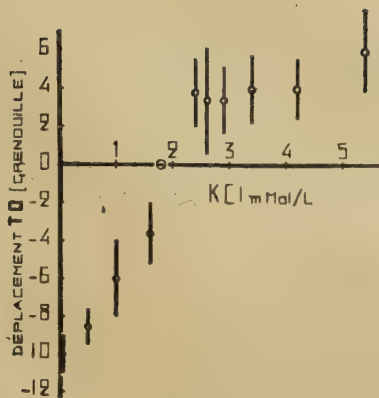
Les températures limite supérieure et optimum d'activité s'élèvent lorsque la concentration de KCl dans le milieu augmente de 0 à 1,6 mMol/L. Les déplacements de ces températures sont remarquables par leur amplitude (— 14° en milieu sans KCl) et par leur régularité : il semble que la valeur du déplacement soit une fonction directe de la concentration en ions K⁺ (fig. 2 et 3).

En ce qui concerne les modalités de la contraction, il apparaît que l'abaissement de la température compense la diminution du taux de KCl. Ainsi, l'activité évaluée par le produit « amplitude × fréquence » est, en milieu hypopotassique, légèrement supérieure à celle des témoins en milieu type, aux températures basses, dans la moitié des cas. (Cette comparaison n'est légitime que dans les cas où les durées de contraction sont très voisines.)

2. — Milieu hyperpotassique (KCl supérieur à 2,4 mMol/L).

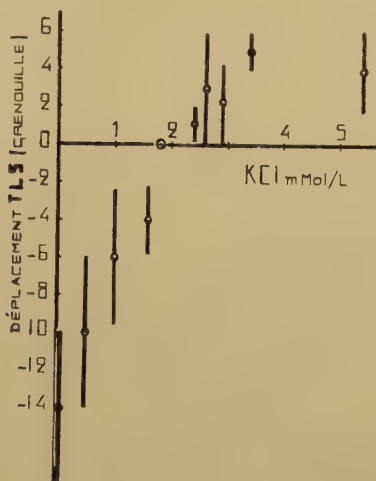
Les températures caractéristiques considérées s'élèvent quand le taux de potassium augmente dans le milieu. Cette augmentation a été limitée à 5,2 mMol/l pour éviter tout phénomène toxique.

Contrairement à ce qui se passe en milieu hypopotassique, le déplacement des températures caractéristiques est modéré, il conserve une amplitude sensiblement égale, même aux concentrations les plus fortes (fig. 2 et 3).



(Fig. 2)

Déplacement, par rapport aux témoins, de la température optimum d'activité (T.O.) du cœur isolé de Grenouille, en fonction de la concentration du milieu en KCl.



(Fig. 3)

Déplacement, par rapport aux témoins, de la température limite supérieure d'activité (T.L.S.) du cœur isolé de Grenouille, en fonction de la concentration du milieu en KCl.

Ce fait est important : si l'on peut compenser l'influence d'une augmentation de K^+ dans le milieu par une élévation thermique, ce qui se passe en milieu hyperpotassique pour le cœur de Grenouille, montre que les possibilités d'équilibration sont limitées.

3. — Milieu hypocalcique ($CaCl_2$ inférieur à 1 mMol/L).

Les températures limite supérieure et optimum d'activité s'élèvent lorsque la concentration du milieu en $CaCl_2$ passe de 0 à 0,9 mMol/L (fig. 4 et 5).

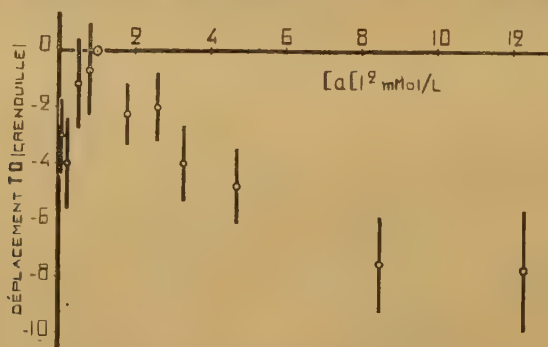
Aucune différence significative d'activité (travail) du cœur de Grenouille en milieu type et en milieu hypocalcique n'a été constatée.

4. — Milieu hypercalciq   (CaCl₂ supérieur à 1 mMol/L).

Les températures caractéristiques étudiées ici sont abaissées par l'augmentation de la concentration en ions Ca++ dans le milieu. Cet abaissement est fonction de l'augmentation calcique, pour des concentrations de 0,9 à 5 mMol/L de CaCl₂. Aux concentrations plus fortes, les déplacements observés ne diff  rent pas significativement entre eux (*fig. 4 et 5*).

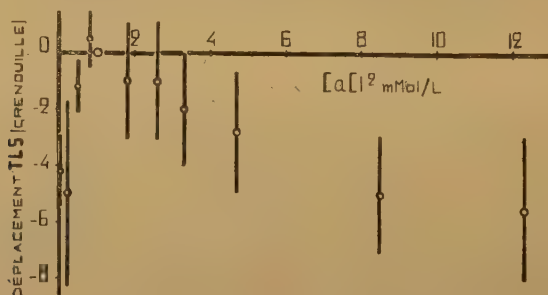
En ce qui concerne l'activité, c'est aux températures inférieures à 16   que l'excès de CaCl₂ induit un travail qui est supérieur à celui du témoin, à température et durée de contraction égale. Au-dessus de 20   cette supériorité quantitative s'inverse.

Ces faits méritent quelques commentaires. Une diminution ou une augmentation de Ca++, par rapport à la concentration type (1 mMol/L), abaissent les températures optimum et limite supérieure d'activité. On pouvait s'attendre à ce que l'absence de Ca   lev  t les températures caractéristiques étudiées, étant donné qu'alors cet ion ne vient pas s'opposer à l'action du potassium. Il n'en est rien. La concentration calcique type semble correspondre à un maximum de déplacement. Par ailleurs, il ne paraît pas que



(Fig. 4)

Déplacement de la température optimum d'activité (T.O.) du cœur isolé de Grenouille, en fonction de la concentration du milieu en CaCl₂.



(Fig. 5)

Déplacement, par rapport aux témoins, de la température limite supérieure d'activité (T.L.S.) du cœur isolé de Grenouille, en fonction de la concentration en CaCl₂.

l'excès de calcium, au delà de 5 mMol/L de CaCl₂ accentue les déplacements observés vers les températures basses. L'excès de calcium, comme l'excès de potassium, ne peut donc être compensé par une variation thermique adéquate, qu'entre certaines limites.

VI

ÉTUDE DE L'OREILLETTE ISOLÉE DU LAPIN

L'oreillette isolée s'est révélée comme un matériel de choix pour l'étude des effets des variations thermiques notamment entre les mains d'Erlanger (48) et de Kruta (62).

A) TECHNIQUE.

Les prélèvements ont été effectués suivant la technique décrite par Erlanger avec cependant deux modifications : l'animal ne subit qu'une saignée subtotale — l'oreillette droite et le présinus sont excisés sur le cœur *in situ*, directement.

Le montage est celui utilisé pour l'étude du cœur isolé de Grenouille, simplifié du fait de la suppression de la canule.

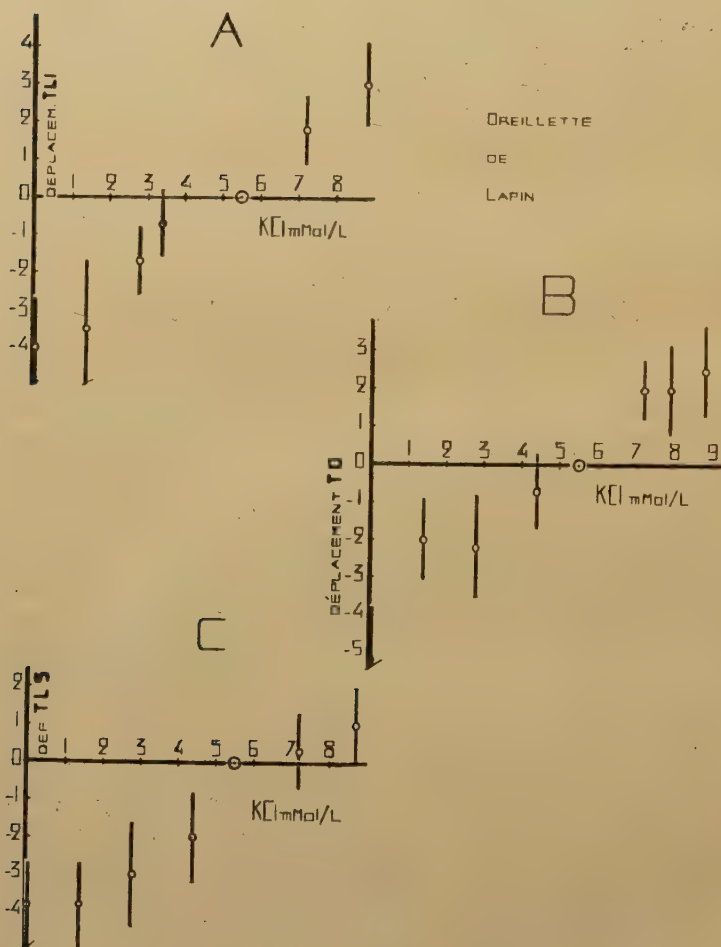
Le milieu type est la solution de *Ringer-Locke*. Par mélange de volumes connus de la solution type avec l'une des solutions suivantes, on modifie la concentration des différents cations, sans changer le pH ni la pression osmotique. Les additions ou les soustractions de K^+ , Ca^{++} et Mg^{++} sont compensées par des variations de Na^+ telles que la pression osmotique soit maintenue. Cette façon de faire trouve une justification dans les travaux de Spealman (18), entre autres.

Solutions	Poids en grammes par litre d'eau bi-distillée					
	NaCl.	KCl.	CaCl ₂ .	MgCl ₂ .	CO ₃ NaH.	Glucose.
Ringer-Locke	9	0,42	0,21	0	0,50	1
Potassique/isotonique	0	13,02	0,21	0	»	»
Calcique/isotonique ..	0	0,42	12,71	0	»	»
Magnésique/isotonique	0	0,42	0,21	10,6	»	»
Sans KCl	9,34	0	0,21	0	»	»
Sans CaCl ₂	9,16	0,42	0	0	»	»

Un barbotage d'oxygène est indispensable (44). Le pH doit être maintenu constant (7,4-7,6) (41-44).

B) RÉSULTATS.

Les trois températures caractéristiques ont été systématiquement recherchées. En milieu type, pour quinze préparations, les valeurs suivantes ont été obtenues : température limite inférieure d'activité automatique spontanée : 22° (extrêmes 21-23,5°) ; température optimum d'activité : 29° (extrêmes 28-30,5°) ; température limite supérieure d'activité automatique spontanée : 35° (extrêmes 34-37,5°). Ces températures caractéristiques sont peu élevées, mais coïncident avec celles que divers auteurs ont signalées lors de recherches comparables.



(Fig. 6)

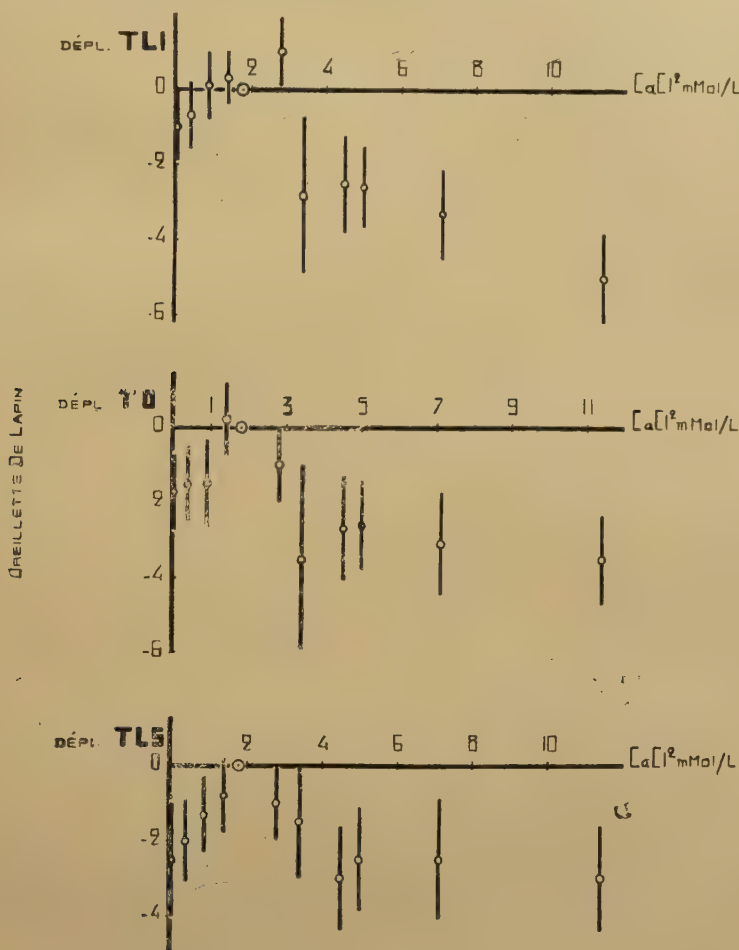
Oreillette isolée de Lapin : déplacements, par rapport aux témoins des trois températures caractéristiques de l'activité en fonction de la concentration du milieu en KCl. En A : déplacement de la température limite inférieure. En B : déplacement de la température optimum d'activité. En C : déplacement de la température limite supérieure.

1. — *Milieu hypopotassique* (KCl inférieur à 5,5 mMol/L).

La température limite inférieure d'activité s'élève en fonction de l'augmentation de la concentration en potassium du milieu (*fig. 6*). Il en est de même pour les températures optimum et limite supérieure d'activité (*fig. 6*).

Comme pour le cœur de Grenouille, le déplacement des températures caractéristiques de l'activité en fonction d'une augmentation de KCl, de 0 à la concentration type, est ample, et semble directement proportionnel à la concentration en ions K.

L'abaissement de la température paraît compenser la diminution de la concentration en potassium du milieu : vers 20-25° l'activité (travail) est équivalente dans les milieux témoins et hypopotassiques ; au-dessus de 28-30°, l'activité en milieu type est supérieure à l'activité en milieu hypopotassique, toutes choses étant égales par ailleurs.



(Fig. 7)

Oreillette de Lapin : déplacement des trois températures caractéristiques de l'activité en fonction de la concentration du milieu en CaCl₂.

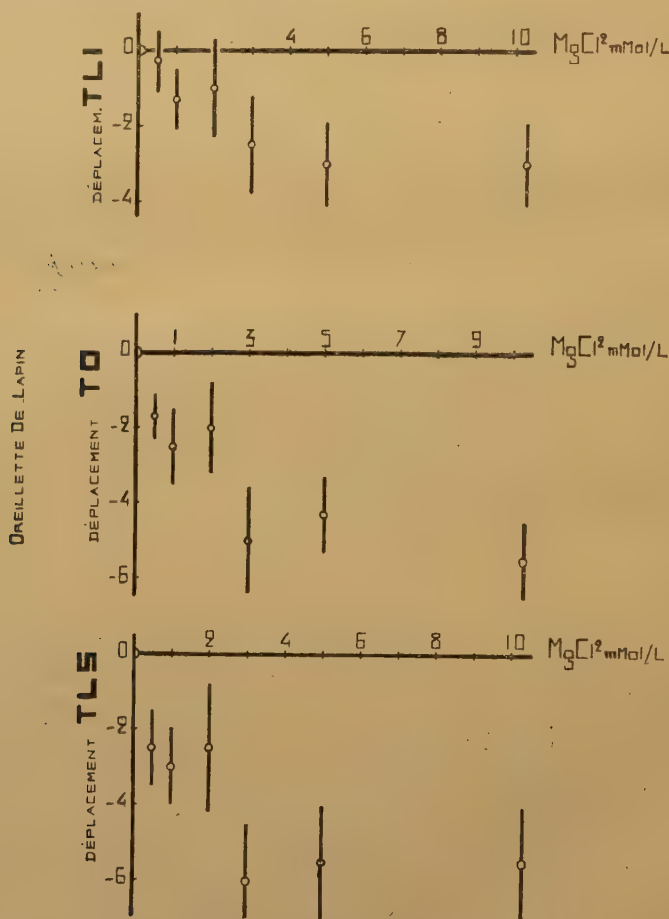
2. — Milieu hyperpotassique (KCl entre 5,5 et 8,8 mMol/L).

Les trois températures caractéristiques considérées s'élèvent lorsque le taux de KCl augmente dans le milieu. Pour l'oreillette de Lapin, comme pour le cœur de Grenouille, il semble exister une limite aux possibilités de déplacement des températures caractéristiques, en fonction de l'augmentation de K^+ .

L'élévation thermique compense l'augmentation du potassium, comme la comparaison des activités (travail) pour différents équilibres thermocationiques le montre.

3. — Milieu hypocalcique ($CaCl_2$ inférieur à 1,8 mMol/L).

L'absence de calcium abaisse les trois températures étudiées. Lorsque la concentration du milieu en $CaCl_2$ augmente, de 0 à sa valeur type, le déplacement des trois températures caractéristiques de l'activité s'effectue vers les températures hautes (fig. 7).



(Fig. 8)

Oreillette de Lapin : déplacement des trois températures caractéristiques de l'activité en fonction de la concentration du milieu en $MgCl_2$.

4. — *Milieu hypercalcique* (CaCl_2 entre 1,8 et 11,4 mMol/L).

L'excès de calcium abaisse les trois températures considérées. Il est à noter qu'au-dessus de 3,4 mMol/L de CaCl_2 les déplacements observés, pour les températures optimum et limite supérieure d'activité, ont, respectivement, des valeurs proches les unes des autres. Ces faits ne diffèrent donc pas qualitativement de ceux que l'on constate pour le cœur de Grenouille.

En ce qui concerne le déplacement de la température limite inférieure (fig. 7), il semble que son amplitude augmente avec la concentration en calcium.

5. — *Milieu hypermagnésique* (MgCl_2 de 0,5 à 10,3 mMol/L).

Les trois températures caractéristiques de l'activité sont abaissées par l'excès de MgCl_2 dans le milieu. De 0,5 à 3 mMol/L la température limite inférieure paraît s'abaisser régulièrement ; au-dessus de 3 mMol/L les déplacements observés ne diffèrent pas entre eux de façon significative (fig. 8).

Les températures limite supérieure et optimum d'activité sont fortement abaissées par l'excès de MgCl_2 . Dès 0,5 mMol/L on observe des déplacements de l'ordre de -2° . Aux concentrations plus élevées (de 3 à 11,4) les déplacements observés sont de l'ordre de -5° , et ne diffèrent pas entre eux de façon significative. Tout se passe comme si le déplacement des températures caractéristiques, sous l'action de Mg, était limité.

L'activité en milieu type, évaluée par le travail de l'oreillette, est supérieure, à durée de contraction égale, à l'activité en milieu hypermagnésique, quelle que soit la température. Cependant, c'est aux températures basses que les valeurs de ces activités se rapprochent le plus. Autrement dit, l'abaissement de la température compense partiellement l'excès d'ions Mg^{++} dans le milieu où fonctionne une oreillette isolée de Lapin.

CONCLUSIONS

Si l'on schématise l'ensemble des résultats concernant l'activité automatique des myocardi isolés d'Escargot et de Grillon pour les Invertébrés, de Poisson, de Grenouille et de Lapin, pour les Vertébrés, on peut écrire :

une augmentation relative de la concentration en ions potassium est compensée par une élévation de la température,
une augmentation relative de la concentration en ions alcalino-terreux est compensée par un abaissement de la température.

Cela, bien entendu, en dehors de tout traumatisme thermique ou chimique du myocarde considéré, et, toutes choses étant égales par ailleurs.

Ce résultat qui permet d'établir clairement la notion d'équilibre thermocationique de l'activité automatique spontanée du myocarde, pourrait être le point de départ d'études plus poussées.

En voici un exemple : il serait intéressant d'étudier l'interaction des rapports ioniques et de la température. En effet, l'étude de l'action d'un ion doit être envisagée compte tenu de l'influence des autres ions. Je n'ai pas étudié systématiquement cette question, objet de recherches ultérieures ; cependant, quelques indications peuvent être déduites de l'ensemble des résultats exposés. Considérons les rapports ioniques Na/K-K/Ca et K/Mg . J'admets que le rapport des activités de deux ions varie proportionnellement au rapport de leur concentration. (Je puis le faire car, la variation de concentration de K, Ca ou Mg est relativement faible, dans les solutions utilisées, par rapport à la concentration en Na, si bien que la force ionique varie peu d'une solution à l'autre. Il s'ensuit que le rapport des concentrations varie, à très peu près, proportionnellement au rapport des activités.)

On ne s'étonnera guère de constater qu'une augmentation de Na/K , et une diminution de K/Ca (milieu hypopotassique) puissent être compensées par un abaissement de la température ; de même, une variation inverse de ces rapports (milieu hyperpotassique) peut compenser une élévation de la température. Mais seule une étude systématique permettrait de comprendre par quel processus un abaissement thermique peut être compensé soit par l'augmentation simultanée de Na/K et K/Ca , soit par la diminution simultanée de ces mêmes rapports ioniques.

SECONDE PARTIE

INTERPRÉTATION DES VARIATIONS D'ACTIVITÉ DU MYOCARDE LORS DE MODIFICATIONS D'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU

Ce sont les résultats des très importantes recherches de H. Cardot et de son école qui m'ont fourni les éléments principaux de l'interprétation proposée. Cardot et Arvanitaki ont montré que la coexistence de deux modes interdépendants d'activité — l'un tonique, l'autre automatique — permet d'interpréter les variations de la réponse spontanée du ventricule isolé de l'Escargot, lorsqu'on modifie la composition ionique du milieu. Certains auteurs ont pu étendre cette interprétation aux variations d'activité d'organes doués d'automatisme, sous l'influence de divers facteurs.

Pour ma part, j'ai tenté de vérifier si l'hypothèse de H. Cardot permet d'interpréter les variations d'activité du myocarde, en fonction de l'équilibre thermo-cationique.

1. — RELATIONS ENTRE L'ACTIVITÉ AUTOMATIQUE ET LES VARIATIONS DU TONUS DU VENTRICULE ISOLÉ DE L'ESCARGOT.

Cardot et Arvanitaki ont montré (33) que le « tonus vrai » du ventricule isolé de l'Escargot pouvait varier sous l'influence des différents facteurs du milieu : il s'élève lors d'une augmentation de K^+ ou lors du passage d'un courant catélectrotonisant, il s'abaisse en solution riche en ions Ca^{++} , ou Mg^{++} , ou lors du passage d'un courant anélectrotonisant. Par « tonus vrai » ces chercheurs entendent le tonus diastolique d'un ventricule pulsant lentement (en solution où les ions alcalino-terreux sont en excès, par exemple). En effet, aux fréquences élevées, la contraction systolique survient avant que la décontraction consécutive à la systole précédente se soit entièrement déroulée dans tout le ventricule, si bien que l'on n'observe pas le « tonus diastolique vrai » qui se trouve masqué par cette « contraction résiduelle ». Ce que l'on observe alors n'est que le « tonus apparent », somme du « tonus vrai » et de la « contraction résiduelle ».

Les travaux de Cardot et d'Arvanitaki (33-34-37) font apparaître que l'activité automatique du ventricule ne peut se manifester que pour certains états toniques : un tonus trop abaissé comme un tonus trop élevé coïncide avec l'inertie mécanique de l'organe.

S'il est nécessaire, pour que l'activité d'un myocarde se manifeste, que son activité tonique (tonus diastolique vrai) soit comprise entre deux valeurs limites de contracture et de décontracture, il doit être possible de compenser entre eux les effets des différents facteurs du milieu, de manière que la valeur de l'activité tonique permette à l'activité automatique de se manifester. Cardot et son école ont montré qu'une telle possibilité existe pour le myocarde de divers invertébrés en compensant l'action contracturante de K^+ , ou décontracturante des alcalino-terreux par des modifications appropriées de la traction mécanique (30-31-33), de la concentration moléculaire totale (28-35-58), de passage de courants galvaniques, du pH (2), etc.

Il était, par conséquent, indiqué de vérifier si le facteur température modifiait les deux modes d'activité du myocarde.

2. — ACTION DE LA TEMPÉRATURE SUR LES DEUX MODES D'ACTIVITÉ DU VENTRICULE D'ESCARGOT.

Sous ce titre, j'ai réuni dans une note (86) un certain nombre de résultats dont voici le détail.

Les techniques de prélèvement et d'enregistrement sont celles que j'ai décrites plus haut (p. 20). L'inscription des contractions s'effectue suivant les ordonnées verticales, le levier inscripteur utilisé exerce, au repos, à l'horizontale, une traction de 0,75g sur le ventricule. Seules varient la température et les conditions ioniques.

Milieux magnésiques et calciques.

A) En présence d'une solution hypermagnésique ($MgCl_2 = 63m.Mol./L.$, soit environ 5 fois la concentration type) on constate que :

- à 15° et au-dessus, le ventricule est arrêté en diastole, avec relâchement maximum. On se trouve dans les conditions définies par Cardot pour observer le niveau tonique au plus bas (33-36-32). Lorsqu'on abaisse la température de 15 à 6°, on observe seulement une progressive montée du tonus ;
- à 5° et au-dessous, apparaissent des systoles longues et amples.

Toutes choses égales d'ailleurs, plus le taux de $MgCl_2$ est élevé, plus la température doit être basse si l'on veut observer une remontée tonique suffisante pour que l'activité automatique apparaisse. En opérant avec un levier plus léger (traction au repos à l'horizontale de 0,50 au lieu de 0,75g) aucune activité automatique n'apparaît, dans les conditions ioniques précitées, même aux températures voisines de — 0,55°. On peut alors noter que l'élévation tonique, provoquée par le refroidissement du milieu, demeure modeste.

B) Considérons un ventricule isolé d'Escargot en milieu équilibré. A 5° et au-dessous, les contractions disparaissent. Si, sans modifier la température, on augmente la concentration en ions Mg, on voit le tonus s'abaisser, puis l'activité automatique reprend.

C) Ces expériences sont réversibles. De plus, les effets chronotropes négatifs, de la température basse et de l'excès de Mg, permettent une bonne appréciation du tonus diastolique vrai. Cela facilite l'observation suivante : lorsque l'activité automatique se manifeste, le tonus diastolique se situe entre les valeurs extrêmes que les essais A et B fournissent quand cesse le fonctionnement du ventricule.

D) L'action de la température, sur le tonus et l'activité du ventricule, est, en milieu hypercalcique, qualitativement semblable à ce qu'elle est en milieu hypermagnésique.

Milieu potassique.

A) Un ventricule isolé d'Escargot pulse régulièrement en milieu type à 10°. Sans changer la température, on rend le milieu hyperpotassique (KCl passe de 9,7 à 18,8 $m.Mol./L.$ par exemple). Très rapidement, le tonus s'élève, et le ventricule cesse de battre. Si on élève alors la température (20 à 25°), on voit baisser le tonus et, pour une certaine valeur, les contractions apparaissent (figure 9).

B) Selon Cardot, il existe deux valeurs critiques du tonus limitant une zone en dehors de laquelle l'activité automatique disparaît. Le mécano-

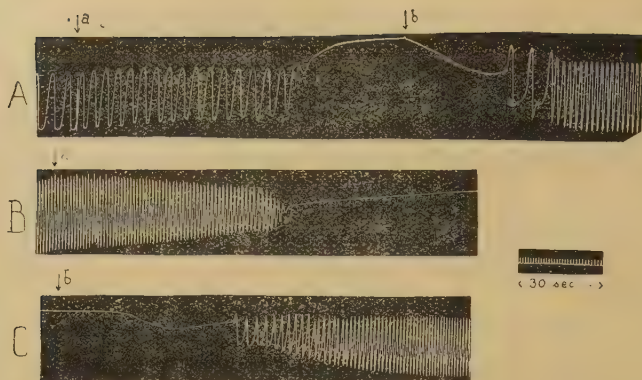


Figure 9

En A. Ventricule à 10° en milieu type : (a) addition de 9,1 m.Mol/L de KCl. Le tonus s'élève, le fonctionnement est inhibé ; (b) la température est portée à 25° : le tonus s'abaisse, le fonctionnement automatique apparaît.

En B. Ventricule à 35° , KCl = 19,5 m.Mol/L ; (a) on abaisse la température, le tonus s'élève et, à 25° , les concentrations cessent.

En C. Sur la même préparation, dans la même solution hyperpotassique le retour à 35° abaisse le tonus, et fait apparaître l'automatisme.

gramme ne nous renseigne que qualitativement sur ces valeurs critiques. Cependant, leur appréciation indirecte est réalisable, et Cardot utilisait, pour ce faire, les propriétés des courants galvaniques. Suivant un schéma expérimental comparable à celui de ce chercheur, j'ai tenté d'établir qu'un certain nombre d'équilibres thermo-cationiques correspondaient à un même état tonique. Sachant que l'ion K augmente le tonus, et qu'une élévation de la température a l'effet inverse, on peut déterminer les valeurs respectives de ces deux facteurs, pour lesquelles un équilibre existe. Pour ce faire.

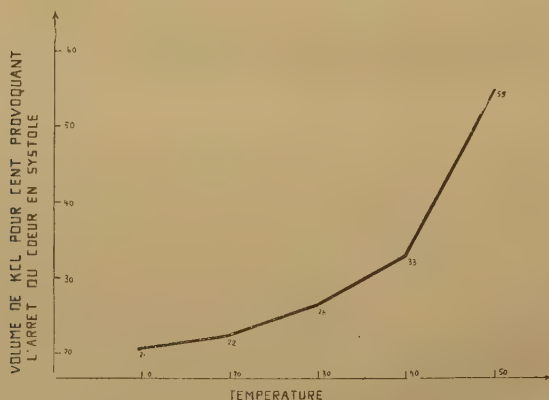


Figure 10

Courbe de l'équilibre thermo-potassique correspondant à une valeur critique du tonus pour laquelle l'activité automatique est inhibée. En abscisses : température en degrés. En ordonnées : pourcentage de la solution isotonique de KCl correspondant au rapport volumétrique de cette solution sur la solution type.

une même préparation, pulsant en milieu type, est successivement maintenue à 10, 20, 30, 40 et 50°. A chacune de ces températures, on détermine la quantité minima de KCl (en solution isotonique et isothermique) qu'il est nécessaire d'ajouter au milieu pour élever le tonus jusqu'à sa valeur inhibitrice de l'activité. Les valeurs moyennes de 11 expériences, réalisées dans ces conditions, permettent d'établir une courbe de l'équilibre thermopotassique correspondant à une valeur critique du tonus diastolique (figure 10).

En résumé.

Pour un milieu donné, auquel correspond un certain état de fonctionnement du myocarde d'*Helix*, l'élévation de la température provoque un abaissement du tonus vrai, outre les effets chronotropes positifs et inotropes négatifs ; l'abaissement de la température a des effets inverses.

En ce qui concerne l'activité tonique, l'élévation thermique apparaît donc comme synergique de l'action des alcalino-terreux et du catélectrotonus, et comme antagoniste de l'action du potassium et de l'anélectrotonus. Synergie et antagonisme au sens où les pharmacologistes l'entendent, mais entre un agent physique et des substances chimiques, et non entre substances chimiques.

3. — INTERPRÉTATION DES DÉPLACEMENTS DES TEMPÉRATURES CARACTÉRISTIQUES DE L'ACTIVITÉ DU MYOCARDE, EN FONCTION DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE.

Schématiquement le phénomène semble se dérouler de la façon suivante : toutes choses égales d'ailleurs, l'élévation de la température entraîne un abaissement progressif du tonus diastolique. Or, l'activité automatique du ventricule de l'Escargot ne peut se manifester qu'entre deux valeurs critiques du tonus. D'où l'hypothèse qu'à ces valeurs critiques correspondent des températures déterminées. Plus précisément, à la valeur minimum du tonus pour laquelle l'activité automatique se manifeste, correspondrait la température limite supérieure d'activité ; et à la valeur tonique critique maximum, pour laquelle l'activité automatique se manifeste, correspondrait la température limite inférieure d'activité.

Bien entendu, les valeurs toniques critiques, et les températures correspondantes, sont déterminées par la composition ionique du milieu, l'hypothèse formulée plus haut demeurant valable dans tous les cas.

Étant donné que l'ion K élève le tonus, les valeurs critiques de ce dernier ne seront atteintes qu'à des températures relativement hautes. Et inversement, étant donné que les ions alcalino-terreux abaissent le tonus, ses valeurs critiques ne seront atteintes qu'à des températures relativement basses. Les déplacements des températures limites d'activité, et les modifications ioniques, sont fixées par l'expérience, et non arbitrairement. En effet, des températures trop élevées ou trop basses, un trop grand déséquilibre ionique peut conduire, à plus ou moins brève échéance, à des phénomènes irréversibles.

En conclusion, l'hypothèse de Cardot permet de proposer une interprétation des déplacements des températures caractéristiques de l'activité, quand l'équilibre thermo-cationique du milieu varie, interprétation qui semble valable pour le ventricule isolé de l'Escargot.

L'interprétation proposée pour le ventricule de l'Escargot est-elle valable pour d'autres myocards ? Pour répondre affirmativement à cette question, il faut :

- 1° mettre en évidence, pour les myocards étudiées, la coexistence et l'interdépendance des activités tonique et automatique ;
- 2° montrer que la température modifie le tonus diastolique ;
- 3° montrer que les variations de cations modifient le tonus diastolique ;
- 4° voir si, du point de vue de l'existence de l'activité automatique, il est possible de compenser, dans les conditions prévues par Cardot, l'action de la température par celle de variations ioniques, et inversement .

Bien que le problème posé n'ait jamais été abordé, certaines des quatre conditions relatives ci-dessus ont été, parfois, l'objet de recherches. J'ai donc, selon le cas, réalisé tout ou partie de l'étude, mettant à profit les résultats suffisamment démonstratifs.

ETUDE DU VAISSEAU DORSAL DU GRILLON

Le montage proposé par Robert Lévy pour la larve d'Asticot (65), repris par J. Bergerard (17), puis par cet auteur et moi-même (19) pour le vaisseau dorsal du Grillon, permet une étude directe du tonus, de l'amplitude et de la fréquence de pulsation. Robert Lévy a montré que l'absence de KCl diminue la fréquence et le tonus, les systoles, alors, sont : « profondes, lentes et appuyées ». L'excès de KCl modifie peu la fréquence, mais fait apparaître une nette augmentation du tonus. J. Bergerard observe des phénomènes comparables sur le vaisseau dorsal du Grillon.

Les relations entre les activités tonique et automatique ont été précisées par Bergerard qui a suivi, pour le vaisseau dorsal du Grillon, le schéma expérimental de Cardot et Jullien (35) pour le cœur d'Escargot. Dans les deux cas, l'effet contracturant d'un excès de K^+ peut être compensé par l'action décontracturante de solutions hypertoniques ; et inversement, il est possible d'opposer l'action décontracturante de Ca^{++} à l'action contracturante de solutions hypotoniques. Bergerard a montré que l'activité automatique ne peut se manifester qu'entre un certain état de contracture et un certain état de décontracture du vaisseau.

Travaux personnels.

L'interdépendance des deux modes d'activité étant un fait acquis, il fallait vérifier si les variations thermiques interviennent pour modifier leur valeur. Bergerard et moi-même avons pu observer que la température modifie le tonus du vaisseau dorsal de Grillon de la même manière qu'elle modifie celui du ventricule de l'Escargot, à savoir : le tonus diastolique s'élève lorsque la température s'abaisse, et inversement

Ce phénomène est particulièrement net lorsque la fréquence étant basse, les systoles sont franches et séparées d'amples repos diastoliques se prêtant bien au repérage. Ces conditions sont réalisées aux températures basses et moyennes, en milieu hypermagnésique ou hypercalcique. Aux températures relativement basses, les parois du vaisseau sont très proches, et, l'activité automatique n'est pas perçue. L'élévation thermique lente amène un écartement progressif des parois. A un certain niveau de relâchement, variable pour chaque préparation, l'activité automatique apparaît. Plus la température s'élève plus la lumière du vaisseau s'élargit. Aux températures hautes, le niveau du tonus est toutefois difficile à apprécier, en raison de la rapidité et de la faible amplitude des pulsations. Cependant, en milieu hypermagnésique, on peut constater qu'à la limite supérieure d'activité automatique correspond le relâchement diastolique maximum.

L'interprétation proposée, pour les phénomènes observés sur le cœur de l'Escargot, peut donc être étendue à ceux observés sur le vaisseau dorsal du Grillon.

ETUDE DU CŒUR DES VERTEBRES

Nous venons de voir que l'hypothèse de Cardot permet d'interpréter les variations d'activité de myocardes d'Invertébrés en fonction de l'équilibre thermo-cationique du milieu. En est-il de même pour les myocardes des Vertébrés ?

On connaît les différences entre les Vertébrés et les Invertébrés quant aux actions tonotrope, chronotrope et inotrope de certains cations. Que peut-on dire, à ce sujet, du tonus, et notamment du tonus diastolique, le seul qui nous intéresse ici : d'après les ouvrages classiques, il semble que le potassium, par exemple, qui élève le tonus diastolique du cœur des Invertébrés, ait l'action inverse pour le cœur des Vertébrés. S'il en était ainsi, il serait difficile d'intégrer les Vertébrés dans la conception de Cardot.

Mais cette différence de variation du tonus diastolique, en fonction des mêmes ions, n'est, comme on va le voir, qu'une apparence. On a, en effet, de multiples raisons de penser que, de ce point de vue, les deux groupes ne diffèrent pas. On pouvait donc tenter d'étendre aux Vertébrés, les mêmes observations et investigations que celles réalisées pour les Invertébrés.

1° MISE EN ÉVIDENCE DE DEUX MODES D'ACTIVITÉ ET DE LEUR INTER-DÉPENDANCE.

L'analyse détaillée des mécanogrammes enregistrés permet d'apporter trois types d'arguments en faveur de l'interdépendance des deux modes d'activité, pour le myocarde de Vertébrés.

a) On retrouve sur les tracés des cœurs isolés de Poisson et de Grenouille ainsi que du lambeau auriculaire de Lapin, des images que Cardot considérait comme caractéristiques de l'interdépendance des deux

modos d'activité : la systole s'amorce brusquement pour un certain niveau tonique. La phase ascendante est brève, la phase descendante relativement plus lente. La décontraction est plus accentuée en ce sens qu'elle s'achève à un niveau tonique inférieur à celui pour lequel on voit apparaître la systole (fig. 11). C'est aux températures basses (relativement à chaque cas spécifique), et, en milieu riche en alcalino-terreux, qu'apparaît le mieux ce type de mécanogramme. L'activité automatique est, le plus souvent, régulière dans ces conditions.

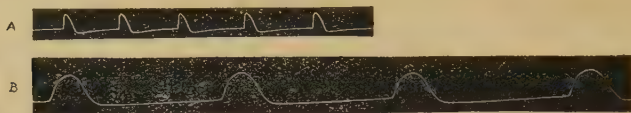


Figure 11

Mécanocardiogramme de Grenouille révélant les variations hypotoniques post-systoliques. En A : milieu hypermagnésique ($\text{MgCl}_2 = 8 \text{ mMol/L}$) température 5° . En B : milieu hypercalcique ($\text{CaCl}_2 = 10 \text{ mMol/L}$) température 7° .

Par ailleurs, on rencontre des images mécanographiques révélatrices, à mon sens, de la valeur critique supérieure du tonus diastolique (fig. 12). Les phases ascendantes et descendantes ont sensiblement la même durée. Mais la décontraction semble se faire en deux temps : elle cesse à un niveau tonique supérieur à celui pour lequel on voit apparaître la systole, puis lentement, dans un second temps, le tonus diastolique s'abaisse jusqu'à sa valeur critique. C'est aux températures basses, et en milieu hyperpotassique qu'on rencontre ce type de mécanogramme.

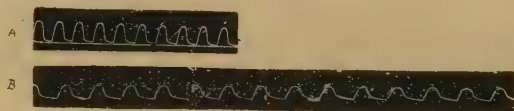


Figure 12

Mécanocardiogramme de Grenouille. Effets d'hypertonie post-systolique en présence d'un excès de potassium.

En A : $\text{KCl} = 4 \text{ mMol/L}$ et $t = 10^\circ$. En B : $\text{KCl} = 9 \text{ mMol/L}$ et $t = 13^\circ$

Tout se passe comme si la contraction ne pouvait apparaître qu'au moment où le tonus a repris une certaine valeur, ni trop élevée, ni trop basse.

b. On peut observer, dans d'autres conditions expérimentales, qu'une élévation tonique précède l'arrêt du cœur. En présence d'un grand excès de KCl , à température basse, la systole semble s'effacer dans l'ascension tonique (fig. 13), phénomène comparable à celui que j'ai signalé pour le ventricule isolé de l'Escargot.

c. Certaines préparations permettent le contrôle de l'activité sinusale par observation directe. Il est possible, dans ces cas favorables, de constater qu'aux valeurs critiques du tonus seule l'activité automatique, du ventricule comme de l'oreillette, est inhibée, alors que l'activité sinusale

persiste. Tout se passe comme si le muscle cardiaque ne pouvait répondre aux sollicitations sinusales, que pour certaines valeurs du tonus.

Il semble donc possible d'admettre la coexistence et l'interdépendance de deux modes d'activité pour le myocarde des Vertébrés.

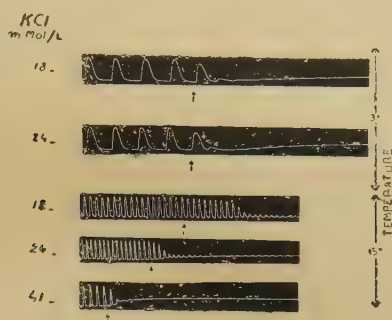


Figure 13

Aspects du mécanogramme d'un cœur de Grenouille montrant l'inhibition de l'activité automatique par élévation du tonus diastolique. Cet effet est plus accentué à 3° qu'à 15° pour des concentrations identiques de KCl.

2° ACTION DE LA TEMPÉRATURE SUR LES DEUX MODES D'ACTIVITÉ

Schwartz (85) a bien précisé que : « le tonus du cœur (*R. temporaria*) s'élève toujours parallèlement à l'abaissement de la température ».

Sur les mécanogrammes enregistrés, il est possible d'apprécier la valeur du tonus, en mesurant la distance qui sépare le tracé cardiaque lors de la diastole, d'un repère constant qui est le tracé chronographique. Dans les 4/7 des essais sur l'oreillette de Lapin, dans les 3/5 des essais sur les cœurs de Poisson et de Grenouille, on peut déceler l'existence de valeurs toniques critiques, aux températures limite supérieure d'activité. Dans la presque totalité des cas, on peut apprécier un relâchement tonique de 0,3 à 2,5 mm (valeur réelle) coexistant avec l'apparition des contractions, lorsqu'en élevant la température on atteint la température limite inférieure d'activité.



Figure 14

Mécanogramme d'un cœur de Grenouille. Effet pseudo-tonique observé en milieu hypercalcique ($\text{CaCl}_2 = 12,6 \text{ mmol/L}$). Le tonus vrai n'apparaît qu'avec l'inhibition de l'activité automatique dont il est responsable. Résultat obtenu par élévation de la température à 25° dans l'exemple choisi.

Cependant, l'élévation thermique s'accompagne d'une élévation tonique dans certains cas. Or, ces cas sont ceux où la fréquence s'est fortement

élevée, et l'on peut se demander si la diastole vraie n'est pas alors masquée par une contracture résiduelle. En effet, en maintenant l'ascension thermique, il peut se faire que la fréquence décroisse suffisamment pour que des diastoles vraies surviennent; on constate alors que le relâchement tonique était masqué (fig. 14).

3° ACTION DES CATIONS ALCALINS ET ALCALINO-TERREUX SUR LES DEUX MODES D'ACTIVITÉ DU MYOCARDE DES VERTÉBRÉS

Il est classique de dire qu'un excès relatif de K^+ « favorise la diastole », qu'un excès relatif de Ca^{++} « favorise la systole », exagère le tonus et, à doses élevées, détermine la contracture systolique. S'il en était ainsi, il serait difficile d'intégrer les Vertébrés dans la conception de Cardot. Mais cette différence de variation du tonus diastolique, en fonction des mêmes ions, chez les Vertébrés et les Invertébrés, n'est qu'une apparence, c'est ainsi que, pour ne citer que des travaux récents, Spealman (83-84) note que KCl (de 0,25 à 8 mMol/L) diminue le tonus systolique et augmente le tonus diastolique, et que $CaCl_2$ (de 0,25 à 16 mMol/L) a, en gros, des effets inverses. Segers (81) considère que l'élévation du tonus sous l'effet de Ca^{++} n'est qu'apparent; il s'agit d'un « effet pseudotonique », terme synonyme de « contracture résiduelle ».

A notre tour, nous avons étudié les variations de l'activité tonique en fonction des variations de K et Ca pour préciser la relation entre tonus et activité automatique d'un cœur de Vertébré : celui de la Grenouille.

Pour ce faire, nous avons adopté un dispositif pléthysmométrique parce qu'il indique plus fidèlement que le raccourcissement linéaire les variations de la réplétion du ventricule. Le montage est le suivant : le cœur est monté sur une canule droite dont l'extrémité effilée s'ouvre dans le ventricule, tandis que l'autre s'adapte à la courte portion maintenue verticale d'un tube semi-capillaire coudé à angle droit. Pour chaque essai, un volume constant (2 cm³) de la solution à étudier est introduit dans la canule; celle-ci est alors adaptée, de façon étanche, au capillaire, en ayant soin de ne pas fractionner la colonne de liquide. Dans ces conditions, la surface libre de la solution se déplace dans la portion horizontale du tube, et l'on peut repérer les positions systoliques et diastoliques successives de l'index ainsi réalisé. La préparation est maintenue dans une atmosphère humide et à une température basse (10° environ) à l'aide d'une chambre à double paroi. A des intervalles de temps égaux, donnés par signaux lumineux ou sonores, on repère la position de l'index en diastole et en systole par rapport à une échelle millimétrique solidaire du capillaire (1 mm. correspond à une variation de 3,3 mm³).

Tous les essais doivent être réalisés à partir d'une même position diastolique initiale de l'index. Il est bon d'attendre 10 à 12 minutes pour s'assurer de la stabilité des valeurs toniques. Si, de la 12^e à la 20^e minute, ces valeurs se conservent, on peut les considérer comme représentatives. Chaque préparation est soumise de cette façon aux influences respectives de solutions type et déséquilibrées dont les compositions ont été détaillées précédemment. La moyenne des essais en milieu type qui encadrent les essais en milieu hyperpotassique ou hypercalcique fournit une valeur témoin. Les différences observées en milieux déséquilibrés sont affectées des signes + ou —, selon que, par rapport aux témoins, le tonus s'est élevé ou abaissé. Les résultats obtenus ont été, comme précédemment, soumis à un contrôle statistique. Ils portent sur 18 cœurs isolés de *R. temporaria* et sont rapportés dans la figure 12.

a. L'augmentation de la concentration de KCl de 2 à 3,4 mMol/L (type = 1,8) élève le tonus diastolique, par rapport aux témoins. Par contre, le tonus systolique est abaissé aux concentrations 2,8 et 3,4. Il apparaît donc que l'amplitude de contraction diminue, lorsque le taux de KCl augmente dans le milieu, par suite d'une moindre dilatation du ventricule en diastole, et d'une contraction moins énergique en systole.

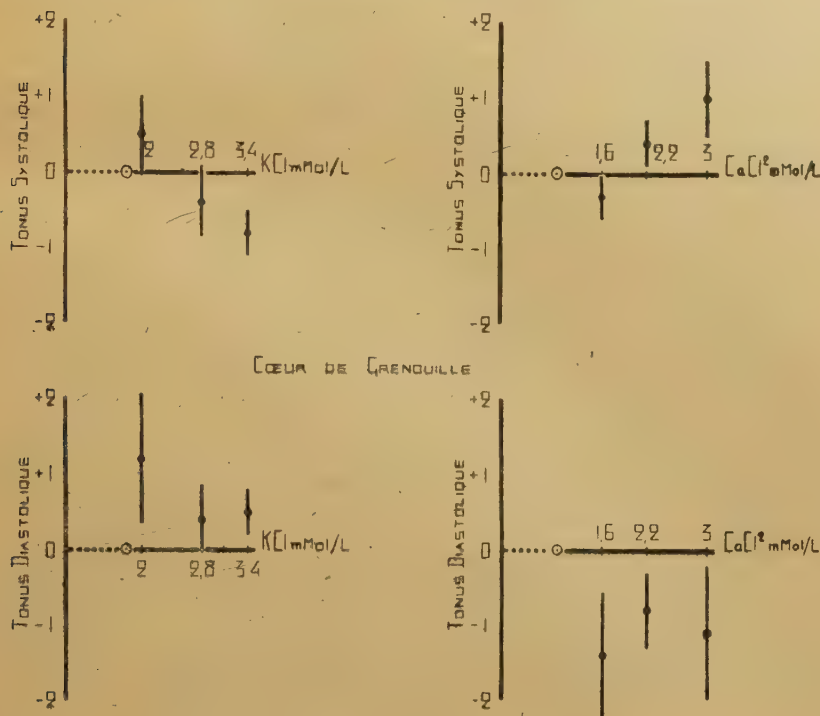


Figure 15

Variations toniques (systolique et diastolique) du cœur isolé de Grenouille sous l'influence de diverses concentrations en KCl et de CaCl_2 à température constante (10°). Méthode pléthysmométrique.

b. En milieu hypercalcique (de 1,6 à 3 mMol/L de CaCl_2 ; type = 1) on observe un abaissement net du tonus diastolique par rapport aux essais en milieu type. Par contre, le tonus systolique s'élève en fonction, semble-t-il, de la concentration en calcium. Ces variations des tonus systolique et diastolique font que l'amplitude de contraction du cœur isolé de Grenouille augmente en milieu hypercalcique.

Ces expériences confirment donc la notion du « renforcement de la systole » par le calcium, et celle de « l'affaiblissement de la systole » par le potassium; mais surtout confirment l'action tonotrope positive de l'ion alcalin, et l'action tonotrope négative de l'ion alcalino-terreux.

Le fait essentiel est que les influences respectives des cations Ca et K, sur le tonus diastolique du myocarde de Grenouille, ne sont pas qualitativement différentes de celles que l'on observe pour le myocarde des Invertébrés.

4° EQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE ET INTERACTION DES DEUX MODES D'ACTIVITÉ SUR LE CŒUR DES VERTÉBRÉS

Nous sommes en mesure maintenant de vérifier si l'on peut intégrer dans la conception de Cardot les variations d'activité myocarde de Vertébrés, en fonction de l'équilibre thermo-cationique. Nous avons vu que pour inhiber l'activité automatique, il faut des quantités de K d'autant plus fortes que la température est plus élevée. Examinons l'activité tonique dans ces conditions (fig. 13). Nous voyons le tonus diastolique s'élever sous l'action de fortes doses de KCl et, pour un certain niveau tonique, l'activité automatique disparaît. Mais alors qu'à 3° le cœur de Grenouille est inhibé par 18 mMol/L de KCl, à 15° une faible activité automatique persiste dans les mêmes conditions; en outre, à 3°, on observe une franche élévation tonique, à 15° cette élévation n'est qu'ébauchée.

L'utilisation de la méthode pléthysmométrique conduit à des résultats comparables.

Il est plus délicat de mettre en évidence les variations toniques au voisinage de la température limite supérieure, car, nous l'avons vu, les grandes fréquences de pulsation entraînent des effets pseudotoniques. La difficulté peut être tournée de deux manières. La première consiste en l'utilisation de solutions fortement hypermagnésiques qui, d'une part, abaissent la fréquence de pulsation et, d'autre part, abaissent la température limite supérieure d'activité, ce qui contribue également au maintien de basses fréquences de pulsation. On peut alors observer que l'ion Mg^{++} abaisse le tonus diastolique, en sorte qu'une faible élévation de la température permet d'atteindre la valeur tonique inhibitrice de l'activité automatique.

La seconde manière de tourner la difficulté est de procéder d'emblée à l'inhibition du cœur en présence de solutions fortement hypermagnésiques ou calciques, cela afin que la température limite supérieure de fonctionnement soit relativement basse. L'activité automatique ne peut apparaître qu'à condition d'élever le tonus, ce qu'on réalise en abaissant la température au-dessous de sa valeur limite supérieure.

CONCLUSIONS

1) Il semble que les myocards de Grillon de Poisson, de Grenouille et de Lapin présentent, comme le ventricule d'Escargot, deux modes d'activité coexistants et interdépendants : l'activité automatique ne paraît pouvoir se manifester qu'entre deux valeurs toniques.

2) Les différents facteurs du milieu influencent, dans un sens déterminé, les deux modes d'activité, et il est possible de faire apparaître des effets synergiques ou antagonistes, en modifiant, par exemple, la concentration d'un cation et de la température.

3) Ces faits permettent d'expliquer, dans une certaine mesure, les déplacements des températures caractéristiques de l'activité d'un myocarde lorsque l'équilibre thermo-cationique varie.

Par exemple, l'abaissement de la température augmente le tonus du myocarde, effet qui peut être compensé par un apport d'ions alcalino-terreux, ou renforcé par un apport d'ions alcalins. Il s'ensuit qu'un même état d'activité tonique du myocarde admet différents équilibres thermo-ioniques. Ainsi, l'inhibition de l'activité automatique, correspondant à un tonus diastolique élevé, s'observera à une température d'autant plus basse qu'il y aura plus de calcium dans le milieu, et à une température d'autant plus haute qu'il y aura plus de potassium dans le milieu, d'où le « déplacement » de la température limite inférieure d'activité.

De la même manière on peut interpréter les déplacements des températures limite supérieure et optimum d'activité. Toutefois, pour cette dernière caractéristique, quelques remarques sont nécessaires. Cardot et Arvanitaki ont montré qu'il existe, pour l'activité automatique, un niveau optimum de tonus, pour le ventricule isolé de l'Escargot (37). Mes recherches personnelles ne me permettent pas d'affirmer qu'à la température optimum d'activité correspond une valeur optimum du tonus : les faibles variations de ce dernier sont du même ordre de grandeur que les erreurs de mesure, au voisinage de la température optimum d'activité. Mais l'on est en droit de concevoir, suivant Cardot, une relative indépendance de l'activité automatique. Comme nous évaluons cette dernière par le produit amplitude-fréquence de contraction, que ces caractéristiques mécaniques interdépendantes varient, de même que l'activité tonique, en fonction des divers facteurs du milieu (Kruta : 59, 60, 61, 62 — Segers : 79, 80), on peut admettre qu'un même état d'activité automatique peut correspondre à différents équilibres thermo-cationiques. L'optimum d'activité automatique dépendrait donc de l'équilibre thermo-cationique d'une part directement, d'autre part indirectement, par l'intermédiaire de l'activité tonique.

ÉTUDE DE DEUX PHÉNOMÈNES INFLUENCÉS PAR L'ÉQUILIBRE THERMO - CATIONIQUE DU MILIEU

I

RECHERCHES SUR LA TOLÉRANCE DU CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE AUX VARIATIONS CATIONIQUES EN FONCTION DE LA TEMPÉRATURE

Lorsqu'on étudie l'action de solutions déséquilibrées, sur le cœur isolé de Grenouille par exemple, on constate que, toutes choses égales d'ailleurs, il existe des limites aux variations ioniques envisagées. On dit couramment que le cœur « tolère » une certaine variation de la concentration en potassium, par exemple, concentration au delà de laquelle survient l'inhibition de l'activité automatique, et souvent même, une intoxication caractérisée par l'irréversibilité. Or, la tolérance du cœur de Grenouille aux variations de K, Ca et Mg est modifiée par la température, ainsi que E. Bachrach et moi-même l'avons montré (11-12).

MONTAGE ET SCHÉMA EXPÉRIMENTAL.

Les conditions d'expérience, les milieux artificiels ont été décrits précédemment (p. 29), de même que le montage du cœur isolé, in toto, sur une canule de perfusion droite.

Le cœur ainsi monté plonge dans une chambre à température réglable dont les cloisons latérales sont formées par un manchon de quartz à double parois, entre lesquelles circule un courant d'eau à température convenable. Les orifices supérieur et inférieur du manchon sont obturés par des plaques de liège à travers lesquelles passent la canule droite, les thermomètres, le fil qui transmet les contractions de l'organe à un levier inscripteur dont les caractéristiques mécaniques sont constantes.

A chaque palier thermique (de 5 en 5 degrés par exemple) on étudie les actions de solutions déséquilibrées dont les essais alternent avec les essais en solution type.

Pour évaluer la tolérance, en première approximation, nous faisons le rapport du nombre de cœurs inhibés sur le nombre de cœurs expérimentés, pour un équilibre thermo-cationique donné. En seconde approximation, on pourra considérer le temps de contact nécessaire pour que l'inhibition ait lieu. La tolérance est d'autant plus grande que ce temps est long.

Qu'il y ait ou non persistance de l'activité, chaque essai dure de 20 à 30 minutes. On alterne les essais en milieu type et en milieu déséquilibré afin de pouvoir contrôler que la variation des témoins n'excède pas ± 5 pour cent.

RÉSULTATS.

Ces expériences (45 cœurs) furent réalisées par E. Bachrach et moi-même en ce qui concerne l'étude de K ; l'étude de Ca et de Mg m'est personnelle.

1. Milieu hyperpotassique.

Nous avons constaté que pour provoquer une inhibition de l'activité automatique, il est nécessaire d'augmenter la concentration en ions K, lorsqu'on élève la température. Ainsi, pour obtenir l'inhibition de 3/7 des cœurs il faut 12 p. cent de KCl isotonique à 5°, 25 p. cent à 18°, 33 p. cent à 28°.

Tout se passe comme si, dans une certaine mesure, l'élévation thermique protégeait le cœur de l'intoxication potassique.

En outre, nous avons observé que pour une même dose de KCl, suffisante pour provoquer une inhibition, les délais d'apparition de celle-ci sont d'autant plus longs que la température est plus élevée.

2. Milieu hypopotassique.

Le nombre de cœurs inhibés augmente, dans ce type de milieu, lorsque la température s'élève. Ainsi, en l'absence de KCl on note : à 5° inhibition 0/4, à 15° inhibition 3/7, à 23° inhibition 3/6, à 33° inhibition 5/5 et à 40° inhibition 3/3. Ce qui revient à dire que la privation de potassium n'est bien tolérée par le cœur qu'aux températures basses et moyennes.

3. Milieu hypermagnésique.

Le nombre de cœurs inhibés augmente d'autant plus que la concentration du milieu en ions Mg est plus forte et que la température est plus haute.

Ainsi, pour un milieu où 1/5 de Na a été remplacé par Mg, j'ai observé à 4° inhibition 0/7, à 15° inhibition 3/6, et à 25° inhibition 4/5. En milieu magnésien (Na entièrement remplacé par Mg) à 4° inhibition 4/7, à 15° inhibition 6/6.

Par ailleurs, l'inhibition qu'entraîne pour un cœur un certain excès de Mg, survient d'autant plus lentement que la température est plus basse. Par exemple, une solution, ou la moitié de la concentration en Na fut remplacée par Mg, inhibait un cœur de grenouille en 25 minutes à 3°, en 12 minutes à 15°.

Tout se passe comme si l'abaissement de la température protégeait le cœur de l'intoxication magnésique.

4. Milieu hypercalcique.

J'ai constaté que l'élévation de la température est mal tolérée : le nombre de cœurs inhibés augmente d'autant plus que la concentration en ions Ca est plus grande et la température plus haute.

Avec une solution, dans laquelle 1/5 de Na a été remplacé par Ca, l'inhibition est de 0/10 à 3, comme à 15° ; à 25°, l'inhibition est de 2/8 ; à 35° l'inhibition est de 4/5. Avec une solution, dans laquelle on a remplacé 1/3 de Na par Ca, l'inhibition est encore de 0/10 à 3°, mais elle est déjà de 3/9 à 15°.

Dans ce milieu, comme en milieux hypopotassique et hypermagnésique, tout se passe comme si l'abaissement de la température compensait la variation ionique considérée.

CONCLUSIONS.

Ces recherches, faites dans des conditions ioniques très éloignées de ce que l'on est en droit de considérer comme les conditions ioniques type, montrent que la tolérance du cœur, aux fortes modifications cationiques, varie avec la température.

A nouveau on constate que l'augmentation de K⁺ est antagoniste de l'élévation thermique, alors que l'augmentation de la concentration du milieu en cations alcalino-terreux est synergique de l'élévation thermique.

II

EQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU ET CONSOMMATION EN OXYGÈNE DU MYOCARDE

On sait que la respiration cellulaire peut varier sous l'influence de modifications de la composition ionique du milieu, ou sous l'influence de changement de température. Mais, alors que tous les auteurs constatent que l'élévation thermique augmente la consommation d'oxygène d'un tissu donné, les résultats ne concordent plus lorsqu'il s'agit de préciser l'action de tel ou tel cation. Par exemple, Cardot, Arvanitaki et Faure (38) ont constaté, par la méthode manométrique de Warburg, que les ions alcalins augmentent la consommation d'oxygène des cœurs de diverses espèces d'Escargot, de Moule, et des axones de Sèche ; les ions alcalino-terreux ayant un effet inverse. De même Fenn (50), Chang, Schaffer et Gérard (46) constatent que la consommation d'oxygène du muscle strié de Grenouille augmente avec KCl. Au contraire, suivant Rohde (91) l'excès de potassium ou l'absence de calcium diminuent de 50 p. 100 la respiration du cœur de Chat. C. H. et A.C. Mac Donald (75) signalent des faits analogues pour le cœur de Tortue mais ces derniers résultats sont critiquables, l'activité cardiaque n'ayant pas été maintenue constante dans les différents milieux. Sur le cœur de Grenouille, Clark et White (42-43) observent que l'absence de Ca, l'excès ou l'absence de K réduisent la consommation d'oxygène. (Les graphiques publiés par ces auteurs indiquent un maximum de consommation pour 2 mMol/L. de KCl.)

Compte tenu de variations spécifiques, on peut se demander si les variations observées ne relèvent pas de l'interaction des variations cationiques d'une part, et d'un ou plusieurs facteurs d'autre part. Le fait que l'élévation thermique, par exemple, puisse compenser les effets d'une augmentation de K sur un processus déterminé m'a incité à pousser les recherches en ce sens. En effet, il pouvait se faire que l'influence d'un ion déterminé sur la consommation d'oxygène puisse dépendre de la température, entre autres. Autrement dit, il convenait de rechercher dans quelle mesure il existe une compensation entre les effets de la température et ceux des ions K, Ca et Mg.

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES.

1) Mesure de la consommation d'oxygène par le « temps d'asphyxie » et sa justification.

Clark et ses collaborateurs (44) ont réalisé une étude très complète de l'action des différents facteurs sur la respiration du cœur, grâce à une technique fort ingénieuse dont voici le principe. Clark a montré que la consommation d'oxygène d'un cœur et son activité mécanique sont étroitement dépendant l'un de l'autre. Si l'on supprime les apports d'oxygène, le cœur va s'arrêter ; on pourra donc déterminer indirectement le métabolisme d'un cœur en évaluant le temps qu'il met à épuiser une certaine quantité d'oxygène dans des conditions bien définies. Pratiquement on mesure le temps qui s'écoule entre le moment où l'on supprime l'oxygénation du milieu et celui où l'amplitude de contraction est réduite à la moitié de sa valeur initiale, la fréquence de pulsation étant constante. Avec Clark, appelons T_a (temps d'asphyxie) ce temps. Pratiquement, T_a est compté à partir du moment où l'on interrompt le barbotage d'oxygène dans le milieu. On voit alors décroître régulièrement l'amplitude des contractions. L'enregistrement graphique permet de mesurer T_a dont l'inverse, $100/T_a$, donne une appréciation relative de l'oxygène consommé. Bien entendu, ces mesures ne sont comparables entre elles que si elles ont été faites sur une même préparation. Cette comparaison est fructueuse car elle indique, par rapport aux essais témoins en milieu type, les variations de consommation lorsque l'équilibre thermo-cationique varie.

Cette technique présente les avantages suivants : elle permet d'effectuer de très nombreuses mesures sur une même préparation ; elle permet d'étudier la consommation d'oxygène d'un cœur mécaniquement actif, ce qui n'est pas le cas des autres techniques.

La justification de cette mesure repose sur plusieurs faits expérimentaux :

a) à fréquence de stimulation constante, l'amplitude de la réponse mécanique de l'oreillette de Lapin est proportionnelle au degré d'oxygénation du milieu.

b) Ce phénomène est remarquablement constant, il est réversible et correspond aux variations du phosphagène tissulaire.

F. Gootdenker et M. Wachstein (56) ont constaté que l'oreillette de Lapin, anoxiée en solution de Locke, présente une diminution rapide de l'amplitude de contraction, coexistant avec une glycolyse qui reste minime, même lorsqu'elle est favorisée par une élévation du pH.

Chang et Clark (44) ont établi la liaison qui existe, lors de l'asphyxie,

entre l'amplitude de contraction du myocarde et la baisse du taux de phosphagène. Relation constante, réversible puisque une oxygénation satisfaisante conditionne les processus de restitution : le taux de phosphagène et l'amplitude de contraction reprennent leurs valeurs initiales quelques minutes après la levée de l'asphyxie.

Enfin, les résultats obtenus par cette méthode sont en accord avec ceux que les mesures directes de la consommation d'oxygène peuvent fournir.

Clark et ses collaborateurs n'ont cependant pas discuté une question importante : comme Ta représente le temps que met une oreillette à consommer une certaine quantité d'oxygène, il importe de savoir si cette quantité est constante, ou tout au moins, peut être considérée comme telle. Or, lorsque la température varie (de 5 à 25° pour les expériences de Clark, de 20 à 38° pour les miennes) la quantité de O₂ solubilisée dans le milieu varie également. Le coefficient d'absorption de O₂ par l'eau (volume de gaz réduit à 0° et 760mm. de pression, absorbé par un volume d'eau, quand la pression du gaz est de 760) passe de 0,0310 à 0,0244 lorsque la température s'élève de 20 à 35°, soit une variation de 1/5 (Hodgman : 57). Admettons que cette proportion soit valable pour la solubilité de O₂ dans une solution saline. Pour qu'une diminution de Ta soit significative, il faut que Ta à 20°/Ta à 35° soit nettement supérieur à 1/5. Comme on le verra plus loin les valeurs expérimentales trouvées répondent bien à ces conditions d'autant mieux d'ailleurs que les variations thermiques envisagées n'excèdent pas 10° le plus souvent. D'autre part, on peut considérer qu'à une même température la solubilité de O₂ ne varie pas d'une solution à l'autre. Si, par conséquent, on mesure pour diverses solutions des temps d'asphyxie différents, ceux-ci peuvent être, sans ambiguïté, attribués à des variations de consommation d'oxygène. En pratique, compte tenu des erreurs de mesure, j'ai considéré que l'inverse du temps d'asphyxie est proportionnel à la consommation d'oxygène, en opérant dans les conditions décrites.

Il est un autre écueil sérieux que j'ai dû contourner : pour apprécier l'activité d'un cœur j'ai tenu compte du travail effectué, évalué par le produit (amplitude-fréquence). Le montage utilisé me permet de contrôler la fréquence de contraction, mais l'amplitude reste fonction de la fréquence, de l'état ionique de la solution, de la température. Or, pour effectuer des mesures correctes et comparables entre elles, il est nécessaire que l'amplitude de contraction initiale demeure constante pour les différents essais réalisés sur une même préparation. Pour ce faire, on ne doit envisager que de faibles variations ioniques et thermiques, et de faibles variations de fréquence. Même dans ces conditions des écarts peuvent se produire, c'est pourquoi je n'ai tenu compte que des mesures correspondant à des essais pour lesquels l'amplitude initiale ne diffère pas plus ou moins 3 p. cent de l'amplitude initiale témoin.

2) Préparation et montage.

L'oreillette isolée de Lapin répond parfaitement aux conditions nécessaires à l'étude de la consommation d'oxygène du cœur actif.

Comme le poids (Clark : 44) et l'âge (Schaeffer G., Le Breton E. et Kayser C. : 82) des animaux peuvent intervenir, j'ai pris soin d'utiliser des Lapins adultes, femelles en majorité, d'âges sensiblement égaux et pesant 2.500 ± 200 g. de poids vif.

L'oreillette gauche est prélevée suivant la technique décrite plus avant (p. 33).

Le montage est celui que j'ai utilisé pour l'étude de l'automatisme

spontané de l'oreillette droite de Lapin. Mais, dans le cas présent, je prélevais l'oreillette gauche qui ne présente pas d'automatisme spontané, circonstance favorable lorsqu'on veut être maître de la fréquence de contraction, ce que permet le dispositif suivant : le secondaire d'un chariot de Dubois-Raymond est relié à la préparation (contacts donnés par l'intermédiaire de serres-fines d'argent, fraîchement chlorurées). La fermeture du circuit primaire, et la fermeture d'un circuit court-circuitant le secondaire ont lieu presque simultanément, de même que l'ouverture de ces deux circuits, de telle sorte que seul le courant d'ouverture passe dans la préparation, le courant de fermeture étant éliminé. Fermetures et ouvertures sont commandées par un mouvement d'horlogerie suivant la fréquence désirée. Pour les chocs d'ouverture, l'intensité de stimulation — constante — adoptée est légèrement supérieure à l'intensité liminaire, afin d'obtenir des « stimuli infaillibles » (Bowditch : 25).

3) Les milieux.

La solution type est un *Ringer-Locke* glucosé et tamponné (voir p. 33) Les variations cationiques — faibles — de Ca, K et Mg se font aux dépens de la concentration de Na, l'isotonie étant maintenue.

Le pH adopté est légèrement alcalin : 7,7 à 7,9 car le temps d'asphyxie augmente dans ces conditions (E.C. Andrus et A.N. Drury : 1, Clark : 44).

La solution est renouvelée à chaque essai, en intercalant un essai témoin entre chaque essai en solution déséquilibrée. La quantité de solution baignant la préparation doit être importante : 100 cm³ afin de favoriser la stabilité de certains facteurs — stabilité thermique, stabilité du pH (les substances tampon devant neutraliser l'acide lactique libéré, en quantité faible d'ailleurs, en anaérobiose).

RÉSULTATS.

Dans cette série d'expériences, portant sur dix préparations, la fréquence de contraction était de 60, 70 ou 80 p. minute. Les mesures s'effectuaient de la façon suivante : à plusieurs paliers thermiques (24, 28, 32 et 36°, par exemple), je soumettais l'oreillette isolée aux actions de 3 à 5 solutions, dont la solution type, afin d'évaluer Ta dans chacune d'elles. Cela correspond à une trentaine de mesures sur une même préparation, compte tenu de la répétition des mesures témoins.

J'ai observé que :

a) L'élévation de la température augmente la consommation d'oxygène tant en milieu type, qu'en milieu déséquilibré.

b) Cette augmentation du métabolisme varie avec l'équilibre ionique du milieu. Si l'on trace la courbe de la consommation d'oxygène (100 Ta en ordonnées), en fonction de la température, on constate que les pentes les plus fortes correspondent aux milieux hypermagnésiques et hypercalciques, et les pentes les plus faibles aux milieux hyperpotassiques. Ce résultat apparaît également si l'on compare les Q₁₀ de la consommation d'oxygène dans différents milieux (le Q₁₀ n'est considéré ici que comme moyen d'expression). Considérons le tableau 4 (expérience n° XV).

Le milieu hyperpotassique diminue faiblement le Q₁₀ de la consommation d'oxygène par rapport au Q₁₀ des témoins. Par contre, en milieu hypercalcique, et plus encore en milieu hypermagnésique on observe une nette augmentation du Q₁₀ par rapport aux valeurs témoins.

TABLEAU N° 4

Solutions	Concentration en m/Mol/L			Rapport de	
	de :			Consommation de O ₂ à 33°	
	KCl	CaCl ₂	MgCl ₂	Consommation de O ₂ à 23°	
Type (Locke)	5,6	1,9	0	1,50	
Hyperpotassique	6,4	1,9	0	1,45	
Hypercalcique	5,6	4,0	0	1,66	
Hypermagnésique	5,6	1,9	2,00	1,83	

c) Si l'on étudie ces données expérimentales du point de vue de l'action des ions on constate que, par rapport aux témoins :

— le potassium en excès augmente la consommation d'oxygène aux températures basses (inférieures à 24°) et la diminue aux températures élevées (30° et plus). Tableau 5 - Expérience IV.

— le calcium et plus encore le magnésium en excès diminuent la consommation de O₂ aux températures basses, et augmentent cette consommation aux températures hautes. Tableau 5 - Expérience IV.

Il peut se faire que pour certaines préparations on observe des variations de métabolisme dont la courbe ne croise pas celle des témoins en fonction de la température. Tableau 5 - Expérience IX.

d) J'ai étudié en outre l'influence des variations d'activité de l'oreillette de Lapin, sur la consommation d'oxygène, quand l'équilibre thermo-cationique varie. Pour ce faire, à chaque palier thermique, pour chaque milieu, j'ai mesuré Ta à des fréquences de stimulation différentes (20, 30 et 60 p. minute). L'activité est, dans ces essais, fonction de la fréquence, étant donné que l'amplitude de contraction varie de façon non significative.

J'ai constaté, dans une série de six expériences, que l'accroissement d'activité entraîne un accroissement de la consommation d'oxygène ; si bien que les différences de consommation observées, quand varie l'équilibre thermo-cationique, sont accentuées, par l'augmentation de travail du myocarde.

CONCLUSIONS.

1. La consommation d'oxygène de l'oreillette isolée de Lapin varie en fonction de l'équilibre thermo-cationique du milieu. Le phénomène le plus constant (vérifié 115 fois sur 118 essais effectués) et le plus remarquable est que l'élévation de la température est synergique de l'augmentation de Ca++ et Mg++ dans le milieu, et antagoniste de l'augmentation de K+ vis à vis de la consommation d'oxygène du myocarde.

2. Ces variations du métabolisme s'apparentent aux variations d'activité mécanique du myocarde quand l'équilibre thermo-cationique du milieu vient à être modifié. Ce fait n'est pas surprenant, et l'on est en droit de penser que les variations de ces deux processus physiologiques, sous l'influence de l'équilibre thermo-cationique, sont liées. On ne peut rien dire de la nature de cette liaison ; cependant, à titre d'hypothèse, on imagine aisément que l'équilibre thermo-cationique modifie la polarisation de la cellule, qui retentit à la fois sur le métabolisme et l'activité mécanique.

3. L'étude des variations du métabolisme cardiaque en fonction des ions a conduit divers chercheurs à des résultats souvent contradictoires, comme nous l'avons vu. Il semble que, si l'on tient compte du facteur température à côté des facteurs ioniques, ces contractions peuvent être interprétées, dans une grande mesure.

TABLEAU N° 5

EXPÉRIENCE IV

Température	Consommation d'oxygène (100/ta) pour les milieux				Pourcentage de la variation par rapport aux témoins	
	Type	Hyperpotassique		Hypercalcique		
		KCl=6,6	KCl=7,6	CaCl ₂ =4,1	KCl=6,6	CaCl ₂ =4,1
24°	29	32	35	25	+ 10	+ 20
28°	35	38	41	40	+ 9	+ 17
32°	47	44	47	60	+ 6	+ 2
36°	62	48	56	—	+ 23	+ 8
						—

EXPÉRIENCE IX

Température	Consommation d'oxygène (100/ta) pour les milieux				Pourcentage de la variation par rapport aux témoins	
	Type	Hyperpotassique		Hypermagnésique		
		KCl=0	KCl=2,8	MgCl ₂ =5 MgCl ₂ =1	KCl=0	MgCl ₂ =5 MgCl ₂ =1
19°	25	18	19	19	+ 28	+ 24
23°	31	25	22	27	+ 19	+ 29
28°	44	44	29	41	0	+ 34
32°	60	57	37	56	+ 5	+ 38
						+ 8

Notes. — Rappelons que pour la solution-type (Locke-Ringer) KCl=5,5 m.Mol/L — CaCl₂=1,8 m.Mol/L — MgCl₂=0. Pour ces deux expériences, la fréquence de stimulation était de 60 par minute.

CONCLUSIONS

J'ai étudié, au cours du présent travail, l'influence des variations de l'équilibre thermo-cationique du milieu sur le fonctionnement du muscle cardiaque de Vertébrés et d'Invertébrés.

Lorsque dans la solution physiologique type, où baigne le myocarde, on élève la concentration du cation K^+ par rapport aux autres cations (Na^+ , Ca^{++} et Mg^{++}), toutes choses restant égales d'ailleurs, on constate que les températures limite inférieure, optimum et limite supérieure d'activité se déplacent vers des températures plus élevées qu'en milieu type. Au contraire, en présence d'un excès relatif d'ions Ca^{++} ou Mg^{++} , ces mêmes valeurs se déplacent vers les températures plus basses.

J'ai vérifié ces faits sur le ventricule isolé d'Escargot, sur le vaisseau dorsal du Grillon, sur les cœurs isolés de Poisson osseux et de Grenouille, sur l'oreillette isolée de Lapin.

Mais ces processus physiologiques ne sont pas les seuls à être influencés par des variations d'équilibre thermo-cationique du milieu ; en effet, la consommation d'oxygène de l'oreillette isolée de Lapin, la tolérance du cœur isolé de Grenouille vis à vis d'excès cationiques très accentués dépendent, elles aussi, de l'équilibre thermo-cationique du milieu.

En ce qui concerne les déplacements des températures caractéristiques de l'activité, une interprétation peut être proposée. Si l'on considère comme l'a fait Cardot, que l'activité automatique du myocarde dépend dans une certaine mesure de l'activité tonique, elle-même déterminée par l'équilibre des divers facteurs constituant le milieu, on peut supposer que l'équilibre thermo-cationique contribue à maintenir ou modifier le tonus. L'expérience m'a montré qu'en mettant à profit certains antagonismes entre les cations et la température on pouvait maintenir le tonus à des valeurs telles que l'activité automatique se manifeste spontanément. Pour ce fait, comme pour ceux étudiés précédemment, il est apparu que l'élévation de la température compense les effets d'une augmentation du potassium dans le milieu, et réciproquement ; qu'au contraire l'abaissement de la température compense les effets d'une augmentation des cations alcalino-terreux dans le milieu, et réciproquement.

L'ensemble assez homogène de ces résultats étend notablement le groupe des phénomènes très divers dont le déroulement est influencé par des variations d'équilibre thermo-cationique. Il contribue donc à la généralisation de cette notion.

D'autre part, l'étude de l'influence de l'équilibre thermo-cationique du milieu sur le tonus des organes contractiles fournit des arguments incontestables en faveur de l'hypothèse de Cardot qui lie étroitement le tonus du myocarde et son activité automatique.

La conséquence pratique de mon travail est que, en matière d'organes contractiles doués d'automatisme, l'expérimentateur doit toujours indiquer les températures auxquelles il a effectué ses essais, à côté du pH, de la concentration, etc... faute de quoi certains résultats seraient ininterprétables.

Enfin, il n'est pas interdit de penser que la pathologie puisse utiliser un jour la notion d'équilibre thermo-cationique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRUS R.C. et DRURY A.N., 1924. — The influence of H ion concentration upon conduction in the auricle of the perfused mammalian heart. *Heart*, XI, 389.
2. ARVANITAKI A. et BLANC H., 1934. — Actions des ions H et des ions OH sur la survie, la rythmicité, le tonus, le potentiel d'activité du myocarde de l'Escargot. *J. de Physiol. et de Pathol. génér.* XXXII, 777.
3. BACHRACH E. et CARDOT H., 1926. — Sur la possibilité de déplacer l'optimum thermique d'un ferment figuré. *C.R. Soc. de Biol.*, XCV, 962.
4. BACHRACH E. et ROCHE J., 1932. — L'action prolongée du chlorure de potassium entraîne un déplacement de l'optimum thermique des levures. *C.R. Acad. Sc.*, CXCV, 1023.
5. BACHRACH E. et ROCHE J., 1933. — Le rôle du potassium dans le déplacement de l'optimum thermique chez quelques microorganismes. *J. Physiol. et Pathol. génér.*, XXI, n° 1.
6. BACHRACH E., 1943. — La température des être vivants et la composition ionique du milieu. *C.R. Soc. Phys. et Hist. Nat.*, LX, 190 (1).
7. BACHRACH E., 1943. — La température des êtres vivants et la composition ionique du milieu (2). *Arch. Sc. Phys. et Nat.*, XXV, 123.
8. BACHRACH et GUILLOT N., 1941. — Influence des conditions ioniques sur l'optimum thermique des fonctions physiologiques. *C.R. Acad. Sc.*, CCXII, 929.
9. BACHRACH E. et REINBERG A., 1944. — Technique classique de perfusion d'un organe isolé, d'après H. CARDOT. *C.R. Soc. Phys. et Hist. Nat.*, LXI, 138.
10. BACHRACH E., 1945. — Action des cations biothermiques en fonction du temps. *Arch. Sc. Phys. et Nat.*, XXVII, 143.
11. BACHRACH E. et REINBERG A., 1945. — Régulation thermique cationique du myocarde de *Rana* (1). *Arch. Sc. Phys. et Nat.*, XXVII, 122.
12. BACHRACH E. et REINBERG A., 1944. — Régulation thermique cationique du myocarde de *Rana* (11). *C.R. Soc. Phys. et Hist. Nat.*, LXI, 210.
13. BACHRACH E., 1946. — Facteur chimiques biothermiques. *Arch. Internat. Physiol.*, LIV, 19.
14. BACHRACH E., 1948. — Labilité des « Caractéristiques biothermiques ». *Arch. des Sciences*, I, 429.
15. BELEHRADEK Jan, 1928. — Ralentissement progressif de l'activité cardiaque à des températures basses. *Arch. Internat. Physiol.*, XXX, 205.
16. BELEHRADEK J., 1935. — Temperature and living matter. Berlin.

17. BERGERARD J., 1947. — Action de la concentration totale des solutions sur l'automatisme du vaisseau dorsal de *Gryllus domesticus*. *C.R. Soc. Biol.*, CXLI, 1.081.
18. BERGERARD J., 1947. — Influence des ions K et Ca sur l'automatisme du vaisseau dorsal de *Gryllus domesticus*. *C.R. Soc. Biol.*, CXLI, 1.079.
19. BERGERAD et REINBERG, 1947. — Action combinée des cations et de la température sur le vaisseau dorsal du Grillon. *C.R. Soc. et Bio.*, 1.083.
20. BERNARD A. et BONNET V., 1930. — Composition minérale de l'hémolymph et étude d'une solution physiologique pour l'Escargot. *C.R. Soc. Biol.*, CIII, 1.119.
21. BERNARD A., 1931. — Sur la composition minérale de l'hémolymph de différents *Helix* et la composition du milieu intérieur et le potassium musculaire. *C.R. Soc. Biol.*, CVI, 183. Thèse de Sc. Lyon, 1941.
22. BERNARD A. et RICHARD A., 1932. — Sur la teneur et la répartition du potassium dans le myocarde. *C.R. Soc. Biol.*, CX, 837.
23. BORNSTEIN A., 1906. — Optimaler Rhythms u. Herztetanus. *Arch. f. Physiol. Suppl. Bd*, 343.
24. BOUCKAERT J.-J. et J.-P. et NOYONS A.K., 1922. — Rapport entre les effets des ions K et Ca et le coefficient de température du cœur de Grenouille. *Arch. Internat. de Physiol.*, XIX, 160.
25. BOWDITCH H.P., 1871. — Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Ber. d. kön. Sächs. Ges. d. Wiss. (Math. Phys. Kl.)*, 652 et 689.
26. BUDDENBROCK W.V., 1939. — Grundriss der Vergleichenden Physiologie. Berlin. Borntraeger.
27. BUSQUET H., 1921. — Le paradoxe du potassium sur le cœur isolé de Lapin. *C.R. Soc. Biol.*, LXXXV, 1.142 et 1.922. *C.R. Soc. Biol.*, LXXXVI, 106.
28. CARDOT H., 1920. — Sur les oscillations du tonus dans le cœur suspendu de l'Escargot. *C.R. Soc. Biol.*, LXXXIII, 1.376.
29. CARDOT H. et ARVANITAKI A., 1933. — D'une possible homologie entre les électrocardiogrammes des Mollusques et des Vertébrés. *C.R. Soc. Biol.*, CXII, 1.615.
30. CARDOT H., 1933. — Automatisme cardiaque. Invertébrés. Doin, Paris (Rapport à l'Association des Physiologistes. Liège).
31. CARDOT H. et ARVANITAKI A., 1934. — Le potentiel d'action du tissu myocardique en rapport avec les phénomènes mécaniques. *J. Physiol. et Path. gén.*, XXXII, 766.
32. CARDOT, ARVANITAKI, JULLIEN, 1935. — L'action diastolisante du magnésium appliquée à l'étude de la structure du cœur des Mollusques. *C.R. Soc. Biol.*, CXVIII, 242.
33. CARDOT, ARVANITAKI, 1936. — Contribution à l'étude de l'activité automatique et de l'activité tonique du myocarde. Expérience sur *Helix*. *Annales de Physiol.*, XII, 909.
34. CARDOT, ARVANITAKI, 1936. — Activité automatique et variation de tonus. *C.R. Soc. Biol.*, CXXI, 1.480.
35. CARDOT, JULLIEN, 1930. — Action des cations alcalins et alcalino-terreux sur le cœur de l'Escargot. *Arch. Intern. pharm. et ther.*, XXXVIII, 122.
36. CARDOT, JULLIEN, 1936. — Rapports entre structure et fonction examinés dans un cas particulier : le cœur de l'Escargot. *Annales de l'Université de Lyon (Sciences)*, III, 18.
37. CARDOT, ARVANITAKI, 1937. — Tonus, automatisme et polarisation du tissu myocardique. Expérience sur l'Escargot. *Arch. Internat. Physiol.*, XLV, 206.

38. CARDOT, FAURE, ARVANITAKI, 1950. — La consommation d'oxygène in vivo du myocarde et du nerf des Mollusques en relation avec la composition du milieu. *J. Physiologie*, XLII, 849.
39. CLARK A. J. — Comparative physiology of the heart. *The Univ. Press*, Cambridge.
40. CLARK A. J., 1913. — The action of ions and lipoids upon the frog-heart. *J. Physiol.*, XLVII, 66.
41. CLARK A. J., 1920. — The effect of alteration of temperature upon the function of the isolated heart. *J. Physiol.* LIV, 275.
42. CLARK A. J. et WHITE A. C., 1928. — The oxygen consumption of the frog's heart. *J. Physiol.*, LXVI, 185.
43. CLARK et WHITE, 1928. — The oxygen consumption of the frog's heart. Effect of lipoids, ions and narcotics. *J. Physiol.*, LXVI, 203.
44. CLARK A. J., EGLETON M. G. et P. GADDIE R., STEWART C. P., 1938. — The metabolism of the frog heart. *Edinburgh med. monographs*. Oliver & Boyd.
45. CHANG T. A., SCHAFFER M., GERARD R. W., 1933. — Influence of electrolyte on respiration in muscle. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, XIX, 152.
46. CHANG, SCHAFFER et GERARD, 1934. — Influence of electrolytes on respiration in nerve. *Amer. J. Physiol.*, CXI, 681.
47. DALE D., THACKER C. R. A., 1913. — Hydrogen ion concentration limiting automaticity in different regions of the frog's heart. *J. Physiol.*, XLVII, 493.
48. ERLANGER, 1910. — Observation on auricular strips of the cat's heart. *Amer. J. Physiol.* XXVII, 87.
49. ETS H. N. et BOYD T.E., 1934. — Studies on cold block in nerve. *Amer. J. Physiol.* CVII, 76.
50. FENN W.O., 1940. — The role of potassium in physiological process. *Physiol. Review*, XX, 377.
51. FISZER J., 1950. — Action de l'ion magnésium sur l'automatisme du vaisseau dorsal de *Gryllus domesticus*. *C.R. Soc. Biol.*, CXLIV, 812.
1950, Actions antagonistes du magnésium et des ions alcalins sur l'automatisme du vaisseau dorsal du Grillon. *C.R. Soc. Biol.*, CXLIV, 815.
52. FREDERICQ H., 1927. — Aspects actuels de la physiologie du myocarde. *Presses Universitaires de France*.
53. FREDERICQ H., 1936. — Action inotrope et tonotrope du courant continu sur l'oreillette de Tortue. Suivie de discussion par H. Cardot. *Assoc. des Physiologistes, Tamaris. Ann. de Physiol.*, XII, 737.
54. GAUTRELET J., 1907. — De l'action sur le cœur de l'ion K dissocié et introduit par l'électrolyse. *C.R. Soc. Biol.*, LXII, 1.085.
55. GOLJACHOWSKI, 1930. — Influence de la concentration des ions H sur l'action des ions K et Ca sur le cœur de Grenouille. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, CLVIII, 76.
56. GOTTDENKER F. et WACHSTEIN M., 1933. — *Biochem. Zeit.*, CCLXVII, 192.
57. HODGMAN Ch.D. — Handbook of chemistry and physics. Chemical rubber publishing Co.
58. JULLIEN A. et MORIN G., 1931. — L'influence des ions alcalins et alcalino-terreux sur l'automatisme du cœur de l'Huitre. Action spécifique du potassium. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, XXIX, 446.
59. KRUTA V., 1937. — Le rythme optimal du muscle cardiaque de Mammifère et ses variations en fonction de la température. *Annales de Physiol.*, XIII, 1.030.

60. KRUTA, 1937. — Variation de la durée de contraction du muscle cardiaque en fonction du rythme et de la température. *C.R. Soc. Biol.*, CXXV, 498.
61. KRUTA, 1937. — Sur l'activité rythmique du muscle cardiaque. Variations de la réponse mécanique en fonction du rythme. *Arch. Internat. Physiol.*, XLV, 332.
62. KRUTA, 1938. — Variations en fonction de la température, des relations entre la réponse mécanique et le rythme. *Arch. Internat. Physiol.*, XLVII, 35.
63. KRUTA, 1938. — Effets des variations du calcium sur la contraction du myocarde étudié en fonction du rythme et de la température. *C.R. Soc. Biol.*, CXXIX, 791.
64. LANDSTEINER et HAYNES, 1943. — The effect of temperature of the blood on the heart rate. *Amer. J. Physiol.*, CXL, 256.
65. LÉVY Robert, 1928. — Fonctionnement du vaisseau dorsal de la larve de mouche en milieu artificiel. *C.R. Soc. Biol.*, XCIX, 1.482. — Action du potassium sur le vaisseau dorsal de la larve de mouche fonctionnant en milieu artificiel. *C.R. Soc. Biol.*, p. 1.484.
66. LIBBRECHT W., 1921. — Le paradoxe cardiaque. *Arch. Internat. de Physiol.*, XVI, 448.
67. LOCKE F.S. et ROSENHEIM O., 1904. — The disappearance of dextrose when perfused through the isolated mammalian heart. *J. Physiol.*, XXXI, 14.
68. LOEWI O., 1918. — Über den Zusammenhang zwischen Digitalis und Kalzium wirkung. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, LXXXIII, 366.
69. LOSINA-LOSINSKY, 1948. — L'influence des sels sur la résistance des infusoires au froid et les causes de la mort par refroidissement. *Acad. Sc. U.R.S.S. J. de Biol. génér.*, IX, 441.
70. LUNDBERG A., 1948. — Potassium and the differential thermosensitivity of membrane potential, spike and negative after potential in mammalian A and C fibres. *Acta Physiol. Scand.*, XV, sup. 50, p. 67.
71. LUNDBERG A. et LAGET P., 1949. — On the effect of K^+ and Ca^{++} on thermal stimulation and spontaneous activity of mammalian nerve fibres. *Acta Physiol. Scand.*, XVIII, 129.
72. LUNDBERG A. et LAGET P., 1950. — Les effets du potassium sur la sensibilité thermique des fibres nerveuses des mammifères. N° 616, 216. *Rev. Path. Comp.*
73. LUSSANA F., 1913. — Action de quelques modifications des liquides de perfusion sur le cœur isolé. *Arch. Internat. de Physiol.*, XIII, 416.
74. MARCEAU F., 1904. — Recherches sur la structure du cœur chez les Mollusques. *Arch. Anat. Micr.*, VII, 495. — Recherches sur la structure et le développement comparé des fibres cardiaques dans la série des Vertébrés. *Ann. Sc. Nat. Zool.*, XIX, 19.
75. Mc DONALD C.H. et A.C., 1935. — The rate of oxygen consumption of the isolated Terrapin heart when perfused with various solutions. *Amer. J. Physiol.*, CXI, 50.
76. MARTIN E.G., 1904. — The inhibitory influence of KCl on the heart and the effects of variations of temperature upon this inhibition and upon vagus inhibition. *Amer. J. Physiol.*, XI, 370.
77. MEEK W.J., 1927. — The question of cardiac tonus. *Physiol. Review*, VII, 259.
78. MERKER E., 1943. — Der Einfluss des Salzgehaltes im Wohn-wasser auf die Wärme-beständigkeit von Süßwassertieren. *Int. Rev. Hydrobiologie*, XLIII, 1.

79. SEGERS M., 1940. — L'accomodation du rythme cardiaque. *Arch. Internat. Physiol.*, L, 277.
80. SEGERS, 1942. — Les mécanismes de réglage de l'amplitude des contractions. *Arch. Internat. Physiol.*, LII, 291.
81. SEGERS, 1945. — Etude de l'effet Gaskell. *Arch. Internat. Physiol.*, LXXI, 173.
82. SCHEFFER G., LE BRETON E. et KAYSER C., 1925. — Grandeur de la respiration des tissus et masse active au cours du développement des organismes. *C.R. Acad. Sc.*, CLXXXI, 255.
83. SPEALMAN C.R., 1940. — The action of ions of the frog heart. *Amer. J. Physiol.*, CXXX, 729.
84. SPEALMAN C.R., 1942. — The action of ions on the mammalian heart. *Amer. J. Physiol.*, CXXXVI, 332.
85. SCHWARTZ, 1926. — Recherches sur le tonus du cœur. *C.R. Soc. Biol.*, XLIX, 1.365.
86. REINBERG A., 1944. — Action de la température sur les deux modes d'activité du myocarde. *Soc. Phys. et Hist. Nat.*, LXI, 47.
87. REINBERG A., 1943. — Etude des réponses du myocarde aux stimuli mécaniques rythmés. *Arch. Sc. Phys. et Nat.*, XXV, 145.
88. RINGER S., 1884. — A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J. of Physiol.*, IV, 29.
89. RICHAUD A. et HAZARD R., 1943. — Précis de thérapeutique et de pharmacodynamique. Masson, Paris.
90. ROGER H.G., BINET L. — Traité de Physiologie. Masson.
91. ROHDE E., 1912. — Über den Einfluss der mechanischen Bedingungen auf die Tätigkeit und den Sauerstoffverbrauch des Warmbluttherzens. *Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, LXVIII, 401.
92. ROSKAM J., 1919. — La pulsation du cœur chez l'Anguille. *Arch. Internat. Physiol.*, XV, 116.
93. WEIZSACKER, 1912. — Arbeit und Gaswechsel am Froscherzen III. Ruhe Stoffwechsel, Frequenz, Rythmus und Temperatur. *Pflügers Arch. Ges. Phys.*, CXLVIII, 535.
94. YEAGER J.F., 1934. — *Iowa State Coll. J. Sc.*, VIII, 391.

TABLE DES MATIÈRES

PREFACE	7
INTRODUCTION	8
LES DIVERS ASPECTS DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE EN BIOLOGIE .	9
1. Influence de l'équilibre thermo-cationique du milieu sur la multiplication d'organismes unicellulaires	9
2. Influence de l'équilibre thermo-cationique sur la résistance au froid des Infusoires	9
3. Influences de l'équilibre thermo-cationique sur l'activité d'organes isolés	9
4. Influence de l'équilibre thermo-cationique sur la survie de quelques espèces animales	10
PROBLÈMES ENVISAGÉS DANS CETTE ÉTUDE	11
<i>Première partie</i>	
LES VARIATIONS D'ACTIVITE DU MYOCARDE EN FONC- TION DE L'EQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU	13
I. PROCÉDÉ GÉNÉRAL D'ÉTUDE ET MODE DE PRÉSENTATION DES RÉSULTATS	13
II. ETUDE DU VENTRICULE ISOLÉ DE L'ESCARGOT	20
III. ETUDE DU VAISSEAU DORSAL DU GRILLON	23
IV. ETUDE DU CŒUR ISOLÉ DE POISSON OSSEUX	26
V. ETUDE DU CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE	29
VI. ETUDE DE L'OREILLETTE ISOLÉE DE LAPIN	33
CONCLUSIONS	38

Seconde partie

INTERPRETATION DES VARIATIONS D'ACTIVITE DU MYOCARDE LORS DE MODIFICATIONS D'EQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE	39
--	----

I

1. RELATIONS ENTRE L'ACTIVITÉ AUTOMATIQUE ET LES VARIATIONS DU TONUS DU VENTRICULE DE L'ESCARGOT	40
2. ACTION DE LA TEMPÉRATURE SUR LES DEUX MODES D'ACTIVITÉ DU VENTRICULE DE L'ESCARGOT	41
3. INTERPRÉTATION DES DÉPLACEMENTS DES TEMPÉRATURES CARACTÉRISTIQUES DE L'ACTIVITÉ DU MYOCARDE	43

II

I. ETUDE DU VAISSEAU DORSAL DU GRILLON	44
II. ETUDE DU CŒUR DES VERTÉBRÉS	45
1. Mise en évidence de deux modes d'activité et de leur interdépendance	45
2. Action de la température sur les deux modes d'activité du myocarde des Vertébrés	47
3. Action des cations alcalins et alcalino-terreux sur les deux modes d'activité	48
4. Equilibre thermo-cationique et interaction des deux modes d'activité sur le cœur des Vertébrés	50
CONCLUSIONS	51

Troisième partie

ETUDE DE DEUX PHENOMENES INFLUENCES PAR L'EQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU	52
--	----

I

RECHERCHES SUR LA TOLÉRANCE DU CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE AUX VARIATIONS CATIONIQUES EN FONCTION DE LA TEMPÉRATURE .	52
--	----

II

INFLUENCE DE L'ÉQUILIBRE THERMO-CATIONIQUE DU MILIEU SUR LA CONSOMMATION EN OXYGÈNE DU MYOCARDE	54
CONCLUSIONS	60
BIBLIOGRAPHIE	62

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES
PAR LA FACULTÉ

Influence de la Cortico-Surrénale
sur les variations de l'eau et des électrolytes
dans l'organisme

Vu et approuvé :

Paris, le 26 janvier 1952.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

A. CHATELET.

Vu et Permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
JEAN SARRAILH.

ACHEVÉ D'IMPRIMER
SUR LES PRESSES DE L'IMPRIMERIE VICTOR-HUGO
A POITIERS

LE 23 DÉCEMBRE 1953

Dépôt légal 4^e trimestre 1953 - N° 116

